

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



**Zuzana Čočková**

**BETA-ADRENERGNI SIGNALIZACE V CENTRÁLNÍM NERVOVÉM SYSTÉMU**

**BETA-ADRENERGIC SIGNALING IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

Bakalářská práce

Školitel: doc. RNDr. Jiří Novotný, DSc.

Praha, 2015

Čestné prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, DD. MM. 2015

Podpis .....

Poděkování

Mé poděkování patří doc. RNDr. Jiřímu Novotnému, DSc. za odborné vedení, cenné rady a ochotu, kterou mi v průběhu zpracování bakalářské práce věnoval.

## Abstrakt

Beta-adrenergní receptory jsou v centrálním nervovém systému široce distribuovány a díky tomu se mohou účastnit většiny neuronálních okruhů. K dosažení stavu aktivace potřebují interagovat s patřičnými ligandy, adrenalinem a noradrenalinem. Tyto receptory jsou na plazmatických membránách buněk spřaženy s G-proteiny, které po aktivaci umožňují další šíření signálu do nitra buňky. Ke správnému fungování beta-adrenergních receptorů je třeba řady regulačních pochodů, zahrnujících ovlivnění dostupnosti ligandu nebo desenzitizaci receptorů fosforylací. Poruchy centrálního beta-adrenergního systému jdou často ruku v ruce s neurodegenerativními onemocněními a s propuknutím jiných nefyziologických symptomů zatěžujících organismus.

## Abstract

Beta-adrenergic receptors are widely distributed in the central nervous system and thus can participate in majority of neural circuits. In order to reach active state receptors need to interact with their cognate ligands, adrenaline and noradrenaline. These plasma membrane-bound receptors are coupled to G-proteins that after activation transduce signals into the cell interior. Many regulatory mechanisms ensure proper function of beta-adrenergic receptors, including ligand availability or receptor desensitization through phosphorylation. Disturbances of the central beta-adrenergic system are often associated with neurodegenerative disorders and other abnormal symptoms which may seriously threaten the normal functioning of an organism.

## Seznam použitých zkratk

A $\beta$	-	<u>A</u> myloid- <u>b</u> eta
AC	-	<u>A</u> denylát <u>c</u> ykláza
AD	-	Alzheimerova choroba ( <u>A</u> lzheimer <u>d</u> isease)
AR	-	<u>A</u> drenergní <u>r</u> eceptor
ATF-1	-	<u>A</u> ktivovaný <u>t</u> ranskripční <u>f</u> aktor 1
ATP*	-	<u>A</u> denosin <u>t</u> rifosfát
$\beta$ ARK	-	<u>B</u> eta- <u>a</u> drenergní <u>r</u> eceptorová <u>k</u> ináza
BDNF	-	Mozkový neurotrofický faktor ( <u>B</u> rain <u>d</u> erived <u>n</u> eutrophic <u>f</u> actor)
cAMP*	-	<u>C</u> yklický <u>a</u> denosin <u>m</u> onofosfát
CNS	-	<u>C</u> entrální <u>n</u> ervový <u>s</u> ystém
CREB	-	Protein vázající cAMP- responzivní element ( <u>c</u> AMP <u>r</u> esponse <u>e</u> lement- <u>b</u> inding protein)
EEG	-	<u>E</u> lektroencefalogram
FGF-2	-	Fibroblastický růstový faktor 2 ( <u>F</u> ibroblast growth <u>f</u> actor 2)
GABA	-	Kyselina gama-aminomáselná ( <u>G</u> amma- <u>a</u> mino <u>b</u> utyric <u>a</u> cid)
GPCR	-	Receptor spřažený s G-proteiny ( <u>G</u> protein- <u>c</u> oupled <u>r</u> eceptor)
GDP*	-	<u>G</u> uanosin <u>d</u> ifosfát
GRK	-	Receptorová kináza spřažená s G-proteiny ( <u>G</u> protein- <u>c</u> oupled <u>r</u> eceptor <u>k</u> inase)
GTP*	-	<u>G</u> uanosin <u>t</u> rifosfát
IFN $\gamma$	-	<u>I</u> nter <u>f</u> eron <u>g</u> ama
I $\kappa$ B	-	<u>I</u> nhibitor NF <u><math>\kappa</math></u> B (Nuclear Factor kappa B inhibitor)
IL	-	<u>I</u> nter <u>l</u> eukin
LC	-	<u>L</u> ocus <u>c</u> eruleus
L-DOPA*	-	<u>L</u> -3,4- <u>d</u> ihydroxyfenylalanin
LTD	-	Dlouhodobá deprese ( <u>L</u> ong- <u>t</u> erm <u>d</u> epression)
LTP	-	Dlouhodobá poteciace ( <u>L</u> ong- <u>t</u> erm <u>p</u> otentiation)
L-LTP	-	pozdní LTP ( <u>l</u> ate-LTP)

MAPK	-	<u>M</u> itogenem <u>a</u> ktivovaná <u>p</u> roteín <u>k</u> ináza
mRNA**	-	<u>M</u> ediátorová <u>r</u> ibonukleová <u>k</u> yselina
NA	-	<u>N</u> or <u>a</u> drenalin
NFκB	-	<u>N</u> ukleární faktor <u>k</u> appa <u>B</u>
NGF	-	Nervový růstový faktor ( <u>N</u> erve growth factor)
NO	-	Oxid dusnatý ( <u>N</u> itric <u>o</u> xide)
NOS	-	<u>N</u> O syntáza
NS	-	<u>N</u> ervový systém
NT-3	-	<u>N</u> eu <u>t</u> rofin-3
PD	-	Parkinsonova choroba ( <u>P</u> arkinson <u>d</u> isease)
PDE4*	-	<u>F</u> osfodiesteráza 4
PFC***	-	<u>P</u> refrontální <u>k</u> ortex
PI <sub>3</sub> K*	-	<u>F</u> osfatidylinositol-3- <u>k</u> ináza
PKA	-	<u>P</u> roteín <u>k</u> ináza <u>A</u>
PLA*	-	<u>F</u> osfolipáza <u>A</u>
PLC*	-	<u>F</u> osfolipáza <u>C</u>
PP2A*	-	<u>P</u> rotein <u>f</u> osfatáza <u>2A</u>
PS	-	<u>P</u> aradoxní spánek
PTSD	-	Posttraumatická stresová porucha ( <u>P</u> ost- <u>t</u> raumatic <u>s</u> tres <u>d</u> isorder)
REM	-	Rychlé pohyby očí ( <u>R</u> apid <u>e</u> ye <u>m</u> ovement)
RT/PCR	-	Reverzně transkripční polymerázová řetězová reakce ( <u>R</u> everse <u>t</u> ranscription polymerase <u>c</u> hain <u>r</u> eaction)
TNFα	-	Faktor nádorové nekrózy alfa ( <u>T</u> umor <u>n</u> ecrosis factor <u>a</u> lpha)

\* zkratka "p" pro písmeno "f" z anglického "ph" (např. phosphat - fosfát)

\*\* zkratka "a" pro slovo "kyselina" z anglického "acid"

\*\*\* zkratka "c" pro slovo "kortex" z anglického "cortex"

## OBSAH

<b>ÚVOD</b>	<b>7</b>
CO JSOU ADRENERGNÍ RECEPTORY?	7
<b>ZÁKLADNÍ KOMPONENTY <math>\beta</math>-ADRENERGNÍHO SYSTÉMU</b>	<b>8</b>
NEUROTRANSMITERY, AGONISTÉ A ANTAGONISTÉ $\beta$ -AR	9
STRUKTURA $\beta$ -ADRENERGNÍCH RECEPTORŮ	10
Vazebné místo pro ligand	12
G-PROTEINY A S NIMI ASOCIOVANÉ EFEKTOROVÉ MOLEKULY	13
<b>REGULACE TRANSMISE SIGNÁLU</b>	<b>16</b>
<b>LOKALIZACE <math>\beta</math>-ADRENERGNÍCH RECEPTORŮ V CNS A JEJICH ÚČAST VE VYBRANÝCH FYZIOLOGICKÝCH DĚJÍCH</b>	<b>18</b>
ZDROJE ADRENERGNÍ A NORADRENERGNÍ INERVACE	19
VIZUÁLNÍ KORTEX	20
PREFRONTÁLNÍ KORTEX	20
Pracovní paměť	21
BAZÁLNÍ GANGLIA	21
HIPOKAMPUS	22
Konsolidace paměti	22
Hipokampální neurogeneze	22
AMYGDALA	23
HYPOTALAMUS	23
Regulace hladu a žízně	23
Cyklus bdění a spánku	24
CEREBELLUM	24
MOZKOVÉ CÉVY A TOK KRVE	24
$\beta$ -AR NA GLIOVÝCH BUŇKÁCH	25
<b>PATOFYZIOLOGIE</b>	<b>26</b>
ALZHEIMEROVA CHOROBA	26
PARKINSONOVA NEMOC	27
STRES	27
<b>ZÁVĚR</b>	<b>28</b>
<b>POUŽITÁ LITERATURA</b>	<b>29</b>

# ÚVOD

## CO JSOU ADRENERGNÍ RECEPTORY?

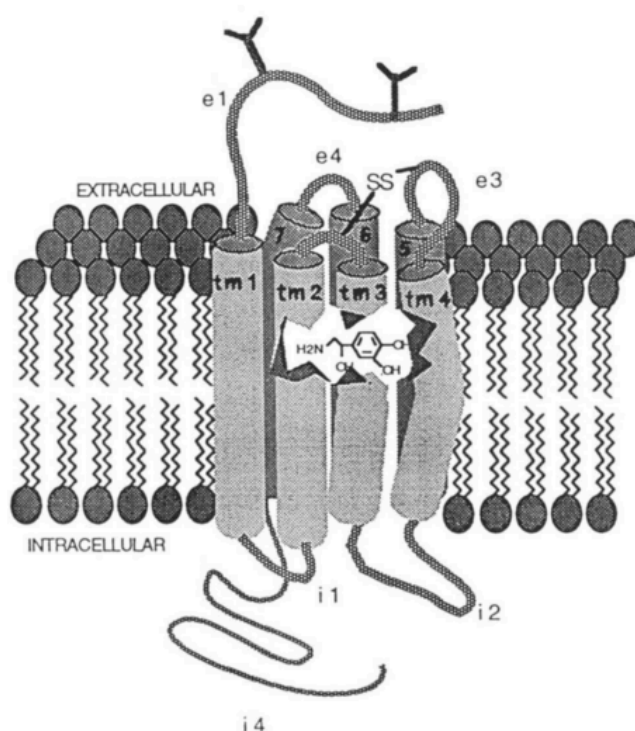
Adrenergní receptory patří do skupiny metabotropních receptorů spřažených s G-proteiny (GPCRs). Jsou aktivovány navázáním příslušného agonisty - katecholaminů adrenalinu či noradrenalinu. Tyto biogenní aminy jsou produkovány nevelkým množstvím neuronů, ale jejich role v regulaci neuronálních okruhů jsou často zásadní. Činnost neuronů mohou stimulovat i potlačovat.

Adrenergní receptory se rozdělují do dvou základních skupin: alfa a beta. Dřívější předpoklad existence receptorů s funkcí výlučně excitační nebo inhibiční vyvrátil Ahlquist, který ve své práci prokázal, že každý receptor je schopen obojí aktivity. Odlišnost typů receptorů je dána zejména jejich rozdílnou mírou potence k ligandu (Ahlquist 1948). Jak alfa, tak beta adrenergní receptory se vyskytují v CNS, ale odlišují se distribucí, působením a často i ději, do kterých se zapojují. V některých případech se však mohou ve svých biologických účincích střetávat. Působí synergisticky v udržování stavu bdělosti (Berridge et al. 2012), ovlivňují se v procesech formování paměti (Ferry et al. 1999), neurogeneze (Jhaveri et al. 2014) a při navozování a udržování agresivního chování (Haller et al. 1997).

$\beta$ -Adrenergní receptory se dále dělí do 3 podtypů:  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  a  $\beta_3$ , lišící se interakcí se specifickými agonisty (Lands et al. 1967; Arch et al. 1984; Bond & Clarke 1988). V lidském těle je patrná výrazná podtypová lokalizace: v srdeční tkáni jsou predominantně zastoupeny  $\beta_1$ -adrenergní receptory,  $\beta_2$ -adrenergní receptory se nacházejí v hladké svalovině bronchů a  $\beta_3$ -adrenergní receptory se nalézají především v tukové tkáni (Mysliveček 2003). S různou koncentrací se i všechny 3 podtypy vyskytují v mozku, kde se podílejí na regulaci řady fyziologických jevů: cyklu bdění a spánku, kontrole agrese, reakci na stres, zpracování zrakové informace, paměťových funkcí nebo proliferaci glie. Kromě toho mohou být spojeny s etiologií různých chorob, jako např. deprese, schizofrenie, Alzheimerova a Parkinsonova choroba a další (Elsinga et al. 1998).

## ZÁKLADNÍ KOMPONENTY $\beta$ -ADRENERGNIHO SYSTÉMU

$\beta$ -Adrenergní receptory jakožto receptory spřažené s G-proteiny mají velmi charakteristickou strukturu. Jsou to glykoproteinové řetězce typické svými sedmi transmembránovými helikálními segmenty. V souvislosti s rozdílnými mechanismy vazby signální molekuly a dalšími vlastnostmi se GPCRs dělí do několika rodin. Spolu s ostatními receptory rhodopsinového typu náleží adrenergní receptory do 1. rodiny GPCRs. Transmembránové úseky této podskupiny receptorů vytvářejí pro vazbu ligandu strukturu podobnou kapse, uvnitř které ligand interaguje s aminokyselinovými zbytky transmembránových helixů (Obr. 1) (Mysliveček & Trojan 2002; Mysliveček 2003).



**OBR. 1.** TOPOLOGICKÝ MODEL  $\beta_2$ -ADRENERGNIHO RECEPTORU VLOŽENÉHO V MEMBRÁNĚ. Je znázorněno sedm transmembránových receptorových segmentů (tm) vytvářejících vazebné místo pro ligand. Oblast, kde dochází k vazbě ligandu, je zanořena v lipidické dvojvrstvě. Na receptoru jsou patrné také tři extracelulární (e) a intracelulární (i) smyčky (Strosberg 1993).

Po interakci s ligandem pokračuje mechanismus signalizace vazbou GTP na regulační G-protein na vnitřní straně plazmatické membrány. Tím dojde k aktivaci podjednotek G-proteinu, jež se mohou vázat na další komponenty signálního systému (Neer 1995). V případě  $\beta$ -adrenergních receptorů umožňují G-proteiny aktivaci adenylátcyklázy (AC). Tento enzym poté spouští syntézu cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) (Daly et al. 1981), který může aktivovat proteinkinázu A (PKA), schopnou fosforylace celé řady cílových proteinů (Daniel et al. 1998).



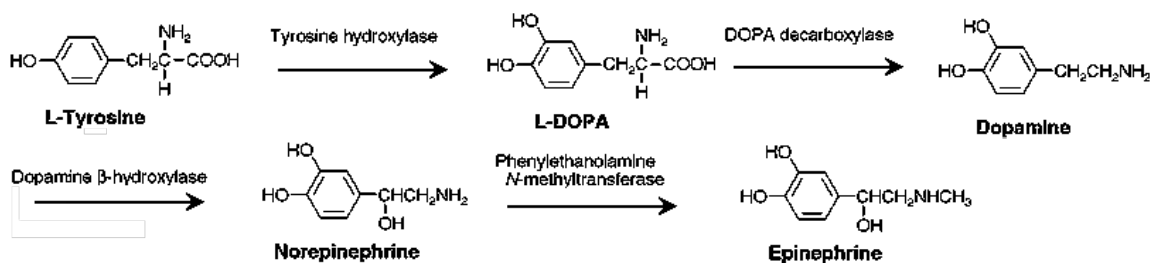
## NEUROTRANSMITERY, AGONISTÉ A ANTAGONISTÉ $\beta$ -AR

Na povrchu receptorů se vyskytují vazebná místa pro množství látek, které přispívají ke změnám konformace receptorových podjednotek a regulují jejich aktivitu. Tyto látky lze rozdělit na:

- Agonisty - indukují stejný fyziologický efekt jako přirozeně se vyskytující ligand.
- Antagonisty - působí buď opačně jakožto inverzní agonisté, nebo pravou biologickou odpověď nevyvolávají. Jejich účinek se může projevit v kompetici s agonisty, sdílejí-li s nimi stejné vazebné místo (Schütz & Freissmuth 1992; Varma et al. 1999).

Z přirozených agonistů se do katecholaminergního mediátorového systému řadí monoaminy adrenalin a noradrenalin. Slouží jako hlavní nízkomolekulární transmittery v adrenergní signalizaci. Adrenalin i noradrenalin mohou aktivovat všechny podtypy  $\beta$ -adrenergních receptorů, avšak liší se mezi sebou mírou afinity k jednotlivým podtypům (Tab. 1) (Bylund et al. 1994).

Noradrenalin je v NS syntetizován přímo v nervových zakončeních. Chemickou strukturu katecholaminů tvoří katecholové jádro s navázanou etylaminovou skupinou na uhlíku 1. Prekurzorovou molekulou je aminokyselina tyrosin, která je do CNS aktivně transportována. Prvním krokem v syntetických procesech (Obr. 2) je přeměna Tyr v L-DOPA za pomoci enzymu tyrosinhydroxylázy. Následuje konverze L-DOPA na dopamin, katalyzovaná dekarboxylázou aromatických L-aminokyselin. Dopamin je následně transportován do synaptických váček, kde dochází činností dopamin- $\beta$ -hydroxylázy k jeho transformaci v noradrenalin. V syntéze noradrenalinu se uplatňuje mechanismus negativní zpětné vazby, neboť tyrosinhydroxyláza je přítomností noradrenalinu inhibována. Adrenalin vzniká metylací noradrenalinu činností enzymu fenyletanolamin-N-metyltransferázy (Kuhar et al. 1999).



**OBR. 2** PROCES SYNTÉZY KATECHOLAMINŮ Z TYROSINU (Kuhar et al. 1999).

Kromě přirozeně se vyskytujících katecholaminů existují i jejich syntetické analogy. Působení takovýchto agonistů může být nespecifické, částečně specifické (v případě parciálních agonistů)

či naopak vysoce selektivní vůči konkrétnímu receptorovému podtypu. Příkladem syntetického katecholaminu bez podtypové specifity je isoprenalin (Bylund et al. 1994). Podobně i účinky beta-blokátorů, jakožto kompetitivních antagonistů  $\beta$ -adrenergních receptorů, mohou být selektivní nebo nespecifické. Prototypy neselektivního beta-blokátoru jsou například propranolol, timolol (Wachter & Gilbert 2012) a pindolol (Aellig 1982). Selektivních agonistů a antagonistů existuje celá řada, pro přehled některých významných příkladů viz (Tab. 1).

**TAB. 1.** ROZDÍLY V AFINITNÍM POTENCIÁLU RECEPTORŮ VŮČI LIGANDŮM A VYBRANÉ PŘÍKLADY AGONISTŮ A ANTAGONISTŮ  $\beta$ -ADRENERGNÍCH RECEPTOROVÝCH PODTYPŮ. Převzato a upraveno z (Strosberg 1993; Bylund et al. 1994), doplněno z (Visser et al. 1998; Bond & Clarke 1988; Davis et al. 2008; Sahi et al. 2012).

Receptor	Vazba ligandu podle míry afinity	Agonisté	Antagonisté
<b><math>\beta_1</math></b>	isoprenalin > adrenalin = noradrenlin	Dobutamin Xamoterol Denopamin	Metoprolol Atenolol Bisoprolol Betaxolol
<b><math>\beta_2</math></b>	isoprenalin > adrenalin >> noradrenalin	Salbutamol Formoterol Salmeterol Terbutalin Fenoterol Clenbuterol	Butoxamin ICI 118,551
<b><math>\beta_3</math></b>	isoprenalin = noradrenalin > adrenalin	Amibegron Solabegron BRL 37344 CGP 12177 ICI 198,157 CL 316,243	SR 59230A

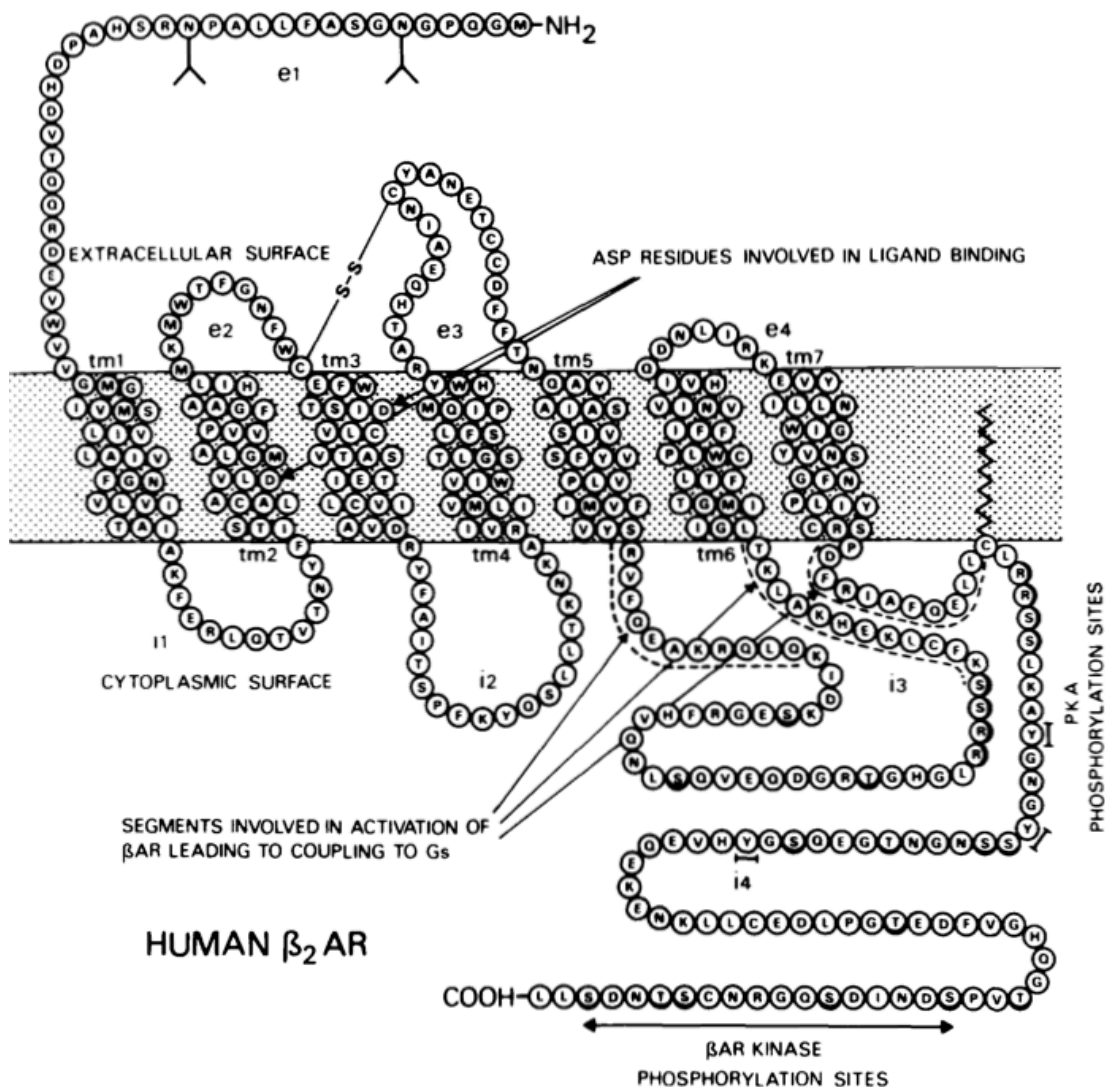
## STRUKTURA $\beta$ -ADRENERGNÍCH RECEPTORŮ

$\beta$ -Adrenergní receptory jsou relativně hydrofobní integrální plazmatické glykoproteiny (Stiles et al. 1984). Mezi první adrenergní receptory purifikované z tkáně patří  $\beta$ -AR erytrocytů krocana (Vauquelin et al. 1977) a žáby (Caron et al. 1979) nebo savčí  $\beta$ -AR v plicních buňkách křečka (Stiles et al. 1984). Hydropatické studie těchto receptorů odhalily přítomnost sedmi hydrofobních transmembránových domén, a tím podobnost s již objeveným receptorem spáženým s G-proteiny, bakteriorhodopsinem (Yarden et al. 1986).

Všechny podtypy  $\beta$ -adrenergních receptorů vykazují shodné vlastnosti ve své primární struktuře a sdílejí přes 50% sekvenční identity (Warne et al. 2008). Jedná se o jeden

polypeptidový řetězec o délce 400-500 aminokyselinových zbytků s variabilním exofaciálním amino-koncem a do cytoplasmy orientovaným karboxy-koncem. Byla prokázána i existence 3 extracelulárních a 3 intracelulárních smyček (Obr. 3) (Strosberg 1993).

Délka hydrofobních transmembránových segmentů receptoru se pohybuje mezi 20-28 aminokyselinovými zbytky a délky koncových úseků (NH<sub>2</sub> a COOH) kolísají v rozmezí od 7 do 595 aminokyselin. Všechny typy adrenergních receptorů vykazují na svém amino-terminálním úseku 1-2 místa pro N-glykosylaci. Taková modifikace zřejmě neovlivňuje schopnost vázat ligand, nicméně může mít význam v přenosu signálu. Intracelulární COOH-konec spolu s několika dalšími segmenty na 3. intracelulární smyčce jsou naopak místem pro jinou posttranslační modifikaci - fosforylaci (Obr. 3)(Strosberg 1993).



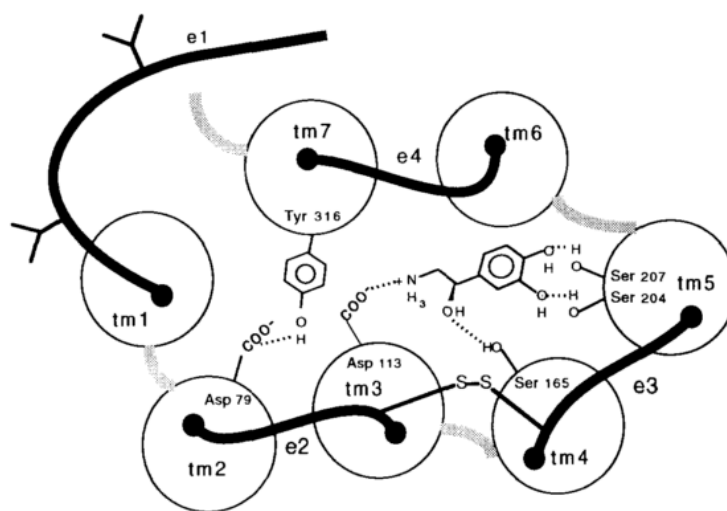
**OBR. 3. MODEL LIDSKÉHO  $\beta_2$ -ADRENERGNIHO RECEPTORU.** U lidského  $\beta_2$ -AR se vyskytují 2 místa pro N-glykosylaci a jsou označeny symbolem <sup>A</sup>. Ser a Thr místa potenciální fosforylace jsou ve schématu podtržena přerušovanou čarou. Znakem  $\vdash$  jsou indikována místa tyrosinových zbytků, které jsou ze

všech  $\beta$ -adrenergických receptorů specifická pouze pro  $\beta$ 2-podtyp. Disulfidický můstek důležitý pro aktivitu receptoru spojuje Cys<sup>106</sup> a Cys<sup>184</sup> a je znázorněn pomocí -S-S- (Strosberg 1993).

Existuje celá řada kináz účastnících se fosforylace GPCRs, včetně proteinkinázy A a C, či specifických kináz receptorů spřažených s G-proteiny (GRKs) (Rapacciuolo et al. 2003). O místě na receptoru, které bude fosforylováno, částečně rozhoduje koncentrace použitého agonisty. Při nízkých koncentracích se budou na této posttranslační modifikaci podílet spíše místa fosforylovatelná PKA (sekvence Arg-Arg-Ser-Ser), kdežto při vyšších koncentracích i místa pro GRKs (segmenty bohaté na serin-threonin) (Hausdorff et al. 1989).

#### VAZEBNÉ MÍSTO PRO LIGAND

U receptorů pro malé signální molekuly, jak tomu je i v případě transmiterů adrenalinu a noradrenalinu, vytvářejí transmembránové domény strukturu podobnou kapse, do níž se ligand zasouvá a interaguje s aminokyselinovými zbytky receptoru (Mysliveček 2003). Aminokyselinové zbytky vazebného místa lze ve vztahu s ligandem rozdělit do dvou skupin: ty, které jsou spjaty s vazebnou činností vůči molekule agonisty a ty, které se účastní aktivace G-proteinů. Některé z těchto reziduí jsou zobrazeny na schématu interakce noradrenalinu s  $\beta$ 2-AR (Obr. 4) (Strosberg 1993).



**OBR. 4.** SCHÉMA VAZEBNÉHO MÍSTA  $\beta$ 2-AR S NAVÁZANÝM NORADRENALINEM. Jsou zobrazeny jednotlivé interakce agonistou a receptorem. Je zde znázorněn solný můstek s Asp<sup>113</sup> a vodíkové můstky se serinovými zbytky Ser<sup>165</sup>, Ser<sup>204</sup> a Ser<sup>207</sup> v tm5. Tyr<sup>316</sup> se po navázání agonisty pohybuje směrem k Asp<sup>79</sup>, což může mít význam v aktivaci G-proteinů (Strosberg 1993).

Většina aminokyselin nacházejících se podél vazebného místa je hydrofobních. Tyto aminokyseliny, zejména Phe<sup>193</sup>, Phe<sup>290</sup> a Val<sup>114</sup>, přispívají k affinitnímu potenciálu tvorbou hydrofobních interakcí s ligandem. Menší množství aminokyselinových zbytků je polárních,

jejich prostorové uspořádání znemožňuje ligandu interagovat s vazebným místem receptoru v libovolné orientaci (Kolb et al. 2009).

Jedním z nejdůležitějších polárních reziduí je Asp<sup>113</sup> ve 3. transmembránovém úseku. Jeho karboxylová skupina interaguje s amino-skupinou ligandu za vzniku solného můstku. K významu Asp<sup>113</sup> přispívá i fakt, že je zbytkem konzervovaným nejen v adrenergních receptorech, ale vůbec ve všech receptorech pro monoaminy. Při jeho substituci k vazbě monoaminů nedochází (Strader et al. 1988).

Ukotvení ligandu vodíkovými můstky ovlivňuje také několik dalších aminokyselinových zbytků jiných transmembránových regionů: Asn<sup>312</sup>, Tyr<sup>316</sup> a některé Ser/Thr zbytky (Strader et al. 1989; Strosberg 1993). Množství vytvořených hydrofobních a polárních interakcí ale není konstantní a odvíjí se od konkrétního navázaného ligandu (Bang & Choi 2015).

Důležitou součástí adrenergních receptorů mající roli ve vazbě ligandu jsou disulfidické můstky. V polyproteinových řetězcích vznikají typicky mezi cysteinovými zbytky. U  $\beta$ 2-AR se nalézá mezi Cys<sup>106</sup> a Cys<sup>184</sup> (Obr. 3) (Dixon et al. 1987; Dohlman et al. 1991) a u všech tří podtypů  $\beta$ -AR se může vytvořit ještě další můstek mezi Cys<sup>190</sup> a Cys<sup>191</sup> (Fraser 1989).

## G-PROTEINY A S NIMI ASOCIOVANÉ EFEKTOROVÉ MOLEKULY

G-proteiny spřažené s receptory se vyznačují specifickým heterotrimerním uspořádáním. Jejich jednotlivé podjednotky  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$  se liší strukturními i funkčními aspekty. V procesu šíření signálu se asociují s příslušnými membránovými receptory, jejichž přičiněním se mohou aktivovat, a to přes podjednotku  $G_\alpha$ . Ta obsahuje vazebné místo pro guaninové nukleotidy, na kterém je za inaktivovaného stavu připojeno GDP. Metabotropní receptory umožňují po navázání agonisty oddisociování GDP a vazbu GTP. Heterotrimerní uspořádání G-proteinu se v důsledku toho rozpadá na samostatnou podjednotku  $G_\alpha$  a dimer  $G_{\beta/\gamma}$ , což těmto podjednotkám umožní působit na další efektorové molekuly a tak přenášet signál (Neer 1995; Morris & Malbon 1999).

Klasifikace heterotrimerních G-proteinů byla ustanovena podle vlastností  $G_\alpha$  podjednotky na několik hlavních skupin. Podle příbuznosti jejich aminokyselinových sekvencí a podobnosti kvalitativních vlastností se rozlišují stimulační  $G_s$ , inhibiční  $G_i$  a dále  $G_q$  a  $G_{12}$  proteiny (Tab. 2).

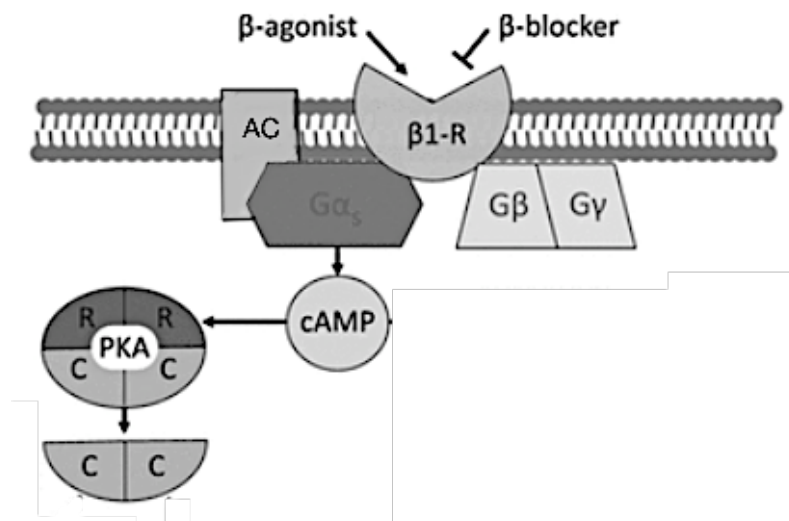
Přestože dimer  $G_{\beta/\gamma}$  byl dříve považován pouze za negativní regulátor fungující antagonisticky ke  $G_\alpha$  podjednotce, mnoho novějších studií tuto představu vyvrátilo.  $G_{\beta/\gamma}$  může působit pozitivně regulačně přes celou řadu efektorových látek:  $K^+$  kanály, AC, PLC $\beta$ , PLA $_2$ , PI $_3$ K,  $\beta$ -ARK či dokonce MAPK prostřednictvím ras proteinu (Logothetis et al. 1987; Pitcher et al. 1992; Neer 1995). Ačkoliv je tedy nomenklatura G-proteinů odvozena od  $G_\alpha$  podjednotek, je třeba brát v úvahu i

diverzitu podjednotek  $\beta\gamma$  dimeru. Doposud bylo popsáno několik odlišných členů  $G_\beta$  a  $G_\gamma$  rodin, kteří se podobně jako  $G_\alpha$  podjednotky mohou lišit svými fyzikálními a farmakologickými parametry (Morris & Malbon 1999). Významným rozlišovacím faktorem je jejich výskyt v určité tkáni. První 4 členové rodiny  $G_\beta$  jsou si sekvenčně velice podobní a jsou exprimováni ve značném množství tkání.  $G_{\beta 5}$  s nimi tak vysokou míru homologie nesdílí a je exprimován specificky pouze v CNS. Z  $G_\gamma$  rodiny jsou pro nervovou soustavu důležité hlavně podjednotky  $\gamma_2$ ,  $\gamma_3$  a  $\gamma_4$  (Gautam et al. 1998).

**TAB. 2. FUNKCE A VÝSKYT HLAVNÍCH SKUPIN PODJEDNOTEK  $G_\alpha$ .** Převzato a upraveno z (Neer 1995; Morris & Malbon 1999).

podjednotka G-proteinu	výskyt	efektorová molekula a funkce
$G_s$ $G_{\alpha_s}$ $G_{\alpha_{olf}}$	spektrum tkání mozková/čichová tkáň	stimulace AC, regulace $Ca^{2+}$ kanálů
$G_i$ $G_{\alpha_{i1}}$ $G_{\alpha_{i2}}$ $G_{\alpha_{i3}}$ $G_{\alpha_{oA}}$ $G_{\alpha_{oB}}$ $G_{\alpha_{t1}}$ $G_{\alpha_{t2}}$	spektrum tkání spektrum tkání spektrum tkání mozková tkáň mozková tkáň retina retina	inhibice AC, regulace $K^+$ a $Ca^{2+}$ kanálů, aktivace fosfodiesterázy
$G_q$ $G_{\alpha_{15}}$ $G_{\alpha_{16}}$ $G_{\alpha_{14}}$ $G_{\alpha_{11}}$ $G_{\alpha_q}$	myeliodní tkáň myeliodní tkáň stromatální/epiteliální tkáň spektrum tkání spektrum tkání	aktivace fosfolipázy C (PLC)
$G_{12}$ $G_{\alpha_{12}}$ $G_{\alpha_{13}}$	spektrum tkání spektrum tkání	regulace $Na^+/H^+$ výměníku

$\beta$ -AR mohou za určitých podmínek vázat i inhibiční  $G_{\alpha_i}$  (Daaka et al. 1997; Soeder et al. 1999), ale běžně se všechny tři podtypy spřahují s  $G_{\alpha_s}$  a stimulují činnost AC. Z devíti známých savčích isoform tohoto enzymu jsou primárně neuronální pravděpodobně typ I a II. AC katalyzuje přeměnu ATP v cAMP, významného sekundárního posla. Na něm je závislá aktivita PKA, molekuly schopné fosforylovat několik typů substrátů, včetně transkripčních faktorů (například CREB, ATF-1 a NF $\kappa$ B). PKA se skládá ze dvou regulačních (r) a dvou katalytických (c) podjednotek. V inaktivovaném stavu vytvářejí komplex r2c2, ale v přítomnosti cAMP, které se váže na regulační podjednotky, se zbylá část komplexu stává enzymaticky aktivní (Obr. 5) (Daniel et al. 1998).



**OBR. 5. SCHÉMA TRANSDUKCE SIGNÁLU V  $\beta$ -ADRENERGNI SIGNALIZACI.** Stimulace  $\beta$ -AR agonisty vyvolá ve většině případů aktivaci AC přes  $G_s$  protein. Působením aktivované AC dochází ke zvýšení hladiny sekundárního posla - cAMP, který dále aktivuje PKA, jejíž katalytické podjednotky mohou fosforylovat různé buněčné proteiny. Tato kaskáda může být inhibována některými  $\beta$ -blokátory. Převzato a upraveno z (Whelan et al. 2013).

## REGULACE TRANSMISE SIGNÁLU

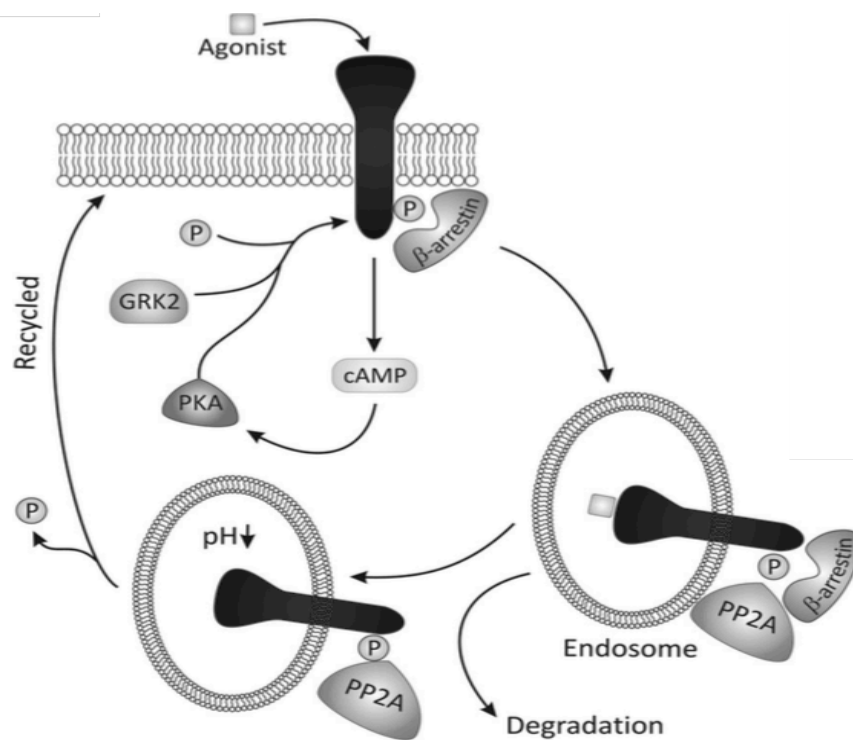
Regulační mechanismy zajišťují plynulý chod signalizačních procesů. Změnou dostupnosti ligandu mohou ovlivňovat již první fáze signalizace nebo mohou působit přímo na receptory a efektorové molekuly. Enzymy uplatňující se v regulaci jsou často navzájem propojeny systémem pozitivních a negativních zpětných vazeb. Například již zmíněná tyrosinhydroxyláza nebo enzym PDE4, který je aktivován PKA a poté se uplatňuje se v degradaci cAMP jako negativní regulátor (Manganiello et al. 1995).

Stimulace adrenergního receptoru agonistou vyvolá změnu jeho konformace, díky které se může aktivovaný receptor jednat s G-proteiny a jejich působením dosáhnout až několikanásobné amplifikace signálu, a jednak se tím na receptoru odhalí místa pro fosforylaci. Fosforylace hraje v regulaci GPCRů zcela klíčovou roli. Zprostředkovává desenzitizaci receptoru, což je děj, při kterém intenzita odpovědi v průběhu času slábne, ačkoliv hladina stimulu zůstává konstantní (Benovic et al. 1987). Agonistou aktivovaný  $\beta$ -adrenergní receptor může být fosforylován receptorovými kinázami spřaženými s G-proteiny (v případě  $\beta$ -AR konkrétně podtypem  $\beta$ ARK) nebo cAMP-dependentními proteinkinázami (Hausdorff et al. 1989), přičemž tento proces může nabývat homologního či heterologního průběhu. Homologní desenzitizace nastává, pokud je spuštěna proteinkinázou aktivovanou vlastním  $\beta$ -AR (Benovic et al. 1987). Heterologní desenzitizace má původ v aktivaci jiného GPCR a mohou jí podléhat i receptory bez navázaného ligandu (Pitcher et al. 1998).

Proces homologní regulace probíhá následovně (Obr. 6): je-li  $\beta$ -adrenergní receptor po navázání ligandu fosforylován kinázou, naváže se na něj  $\beta$ -arrestin. Tato důležitá adaptorová molekula působí jako fyzická zábrana dalšímu spřažování receptoru s G-proteiny. Takto desenzitizovaný receptor je následně internalizován do váčků a v časném endozomu může být činností proteinfosfatázy 2A (PP2A) resenzitizován a navrácen na membránu, nebo je označen ubiquitinem k degradaci v lysozomu (Shenoy et al. 2001; Vasudevan et al. 2011).

$\beta$ -Arrestin zde nepůsobí pouze pasivně k zabránění vazbě G-proteinu, ale právě jeho přítomnost je podnětem k internalizaci receptoru. Iniciuje endocytózu receptoru do klatrinem potažených váčků (Gagnon et al. 1998). Navíc zahajuje signalizaci nezávislou na G-proteinech. Má funkci efektorové molekuly v signálních kaskádách zahrnujících MAPK, Src-tyrosinkinázy, NF $\kappa$ B či PI $_3$ K (Luttrell & Lefkowitz 2002).





**OBR. 6.** SCHÉMA FOSFORYLACÍ PODMÍNĚNÉHO DESENZITIZAČNÍHO CYKLU  $\beta$ -AR. Po fosforylaci kinázami (PKA, GRK2) je aktivovaný receptor desenzitizován vazbou  $\beta$ -arrestinu a internalizován do váčku, kde může podstoupit mechanismus resenzitizace cestou defosforylace proteinfosfatázou 2A (PP2A), nebo je nenávratně degradován. (Rietz & Spiers 2012).

GPCRs mohou být internalizovány několika mechanismy. Zatímco GRKs a arrestiny spouštějí endocytickou dráhu přes klatrinem obalené váčky, fosforylace mediovaná PKA může vést k asociaci receptorů s kaveolami (Rapacciuolo et al. 2003).

## LOKALIZACE $\beta$ -ADRENERGNIÍCH RECEPTORŮ V CNS A JEJICH ÚČAST VE VYBRANÝCH FYZIOLOGICKÝCH DĚJÍCH

Existuje mnoho studií zabývajících se výskytem  $\beta$ -AR v CNS. Je to důležité pro pochopení, jakých vztahů a rolí se tento systém účastní. Zatímco původní výzkumy postavily odrazové můstky k budoucímu studiu, s příchodem nových a přesnějších výzkumných metod se názory na problematiku neustále vyvíjejí.

Jednou z prvních metod použitých k popisu distribuce  $\beta$ -AR byla autoradiografie. T. Rainbow v pokusech s potkaním mozkiem za použití neselektivního antagonisty poukázal na výskyt vysokých hladin adrenergních receptorů v různých oblastech mozku: putamen, tuberculum olfactorium, superficiální vrstvy cerebrálního kortexu, colliculus superior, cingulární kortex, substantia nigra, dorzální kaudální subikulum a talamická jádra (Rainbow et al. 1984).

Následnou separátní vizualizací  $\beta$ -AR bylo zjištěno, že všechny studované regiony potkaního mozku obsahují oba typy receptorů, avšak jejich poměrné zastoupení v jednotlivých regionech kolísá od rovnoměrného poměru až k výrazné převaze jednoho podtypu (Rainbow et al. 1984). Například v kortexu převažují  $\beta$ 1-AR, zatímco v mozečku dominuje podtyp  $\beta$ 2 (Tondo et al. 1985). Zjištění asymetrické distribuce jednotlivých podtypů v CNS naznačilo důležitý předpoklad, že se v rámci nervové soustavy podílejí na odlišných funkcích.

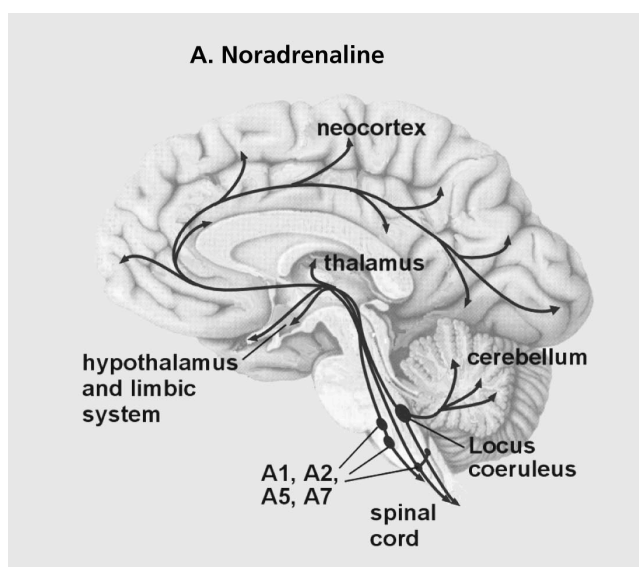
Distribuce  $\beta$ -AR se může dramaticky lišit u různých druhů živočichů (Booze et al. 1989). V lidském mozku byly hladiny  $\beta$ -adrenoceptorů studované postmortem pomocí radioligandu [ $^{125}$ I]-cyanopindololu následující: vysoké denzity v bazálních gangliích, neokortexu a hipokampu a nižší denzity v talamu, hypotalamu, mesencefalomu a cerebelárním kortexu. Poměrný výskyt  $\beta$ -adrenergních receptorových podtypů v individuálních regionech přibližně odpovídal potkanímu modelu (Pazos et al. 1985; Reznikoff et al. 1986).

Metodou in situ hybridizace, kterou byl analyzován výskyt  $\beta$ 1- a  $\beta$ 2-mRNA, byly v porovnání s výsledky z autoradiografie získány jak shodné, tak v některých bodech i rozdílné údaje. Například ve striatu se imunohistochemicky nepodařilo naměřit žádnou aktivitu, přestože značení  $\beta$ 1-AR radioligandem vykazovalo velmi silný signál. Další patrný rozdíl se týkal mozečku, kde pomocí in situ hybridizace byla nalezena  $\beta$ 2-mRNA pouze v kortexu a  $\beta$ 1-mRNA v hlubokém mozečkovém jádře. Z autoradiografických pokusů však vyplývá přítomnost určitého nízkého množství  $\beta$ 1-AR i v mozečkovém kortexu (Goldman-Rakic et al. 1990). Je možné, že se jedná o receptory přítomné na axonech a dendritech Purkyňových buněk, které do granulární a molekulární vrstvy kortexu pouze zasahují (Rainbow et al. 1984). Nedostatkem metody in situ hybridizace ve snaze lokalizovat receptory je fakt, že distribuce mRNA nemusí korespondovat s

výskytem receptorových proteinů, protože může být transportována mimo buněčná těla (Gygi et al. 1999).

Výše zmíněné studie byly zaměřeny výhradně na  $\beta 1$ - a  $\beta 2$ -AR. Dlouhou dobu se věřilo, že  $\beta 3$ -AR, původně objevené v tukové tkáni, se v mozku vůbec nevyskytují. Několik důkazů o jejich aktivitě v CNS již dnes existuje (Rodriguez et al. 1995). Malá množství  $\beta 3$ -mRNA se podařilo indikovat metodou RT/PCR v několika mozkových oblastech, a to nejvýznamněji v hipokampu, kortexu a striatu, méně pak v hypothalamu, mozkovém kmeni či mozečku (Summers et al. 1995). Ze všech  $\beta$ -AR obsažených v CNS je  $\beta 3$  podtyp nejméně prostudovaný. Účastní se pravděpodobně pochodů souvisejících s reakcí na stres (Silberman et al. 2010; Lenard et al. 2003) a se závislostí na alkoholu (Butler et al. 2014).

## ZDROJE ADRENERGNÍ A NORADRENERGNÍ INERVACE



**OBR. 7. DRÁHY NORADRENERGNÍ INERVACE.** LC umístěný v mozkovém kmeni je zdrojem většiny noradrenergických neuronů projikujících do mnoha mozkových oblastí: neokortex, limbický systém, thalamus, mozeček a mozková mícha. V blízkosti LC se nachází malé shluky noradrenergických neuronů zvané A1, A2, A5 a A7. Jsou zdrojem inervace pouze pro specifické oblasti mozku (Gass & Riva 2004).

Jádra noradrenergických a adrenergických neuronů se nacházejí v mozkovém kmeni (Gass & Riva 2004). Adrenalinu je v CNS člověka pouze malé procento oproti celkovému množství noradrenalinu (Koslow & Schlumpf 1974) a prostřednictvím adrenergických neuronů se podílí především na inervaci hypothalamu (Routledge & Marsden 1987). Ze šesti jader noradrenergických neuronů (A1, A2, A5, A7, locus coeruleus, subcoeruleus) (Robertson et al. 2013) se na signalizaci nejrozsáhleji podílí locus coeruleus (LC). Tento pár jader lokalizovaný ve Varolově mostu je tvořen těsným shlukem noradrenergických neuronů, zhruba 1500 neuronů na jádro u potkana a

přibližně devětkrát tolik u člověka. Účastní se životně důležitých fyziologických funkcí jako je regulace teploty těla, udržování bdělého stavu, řízení stresové odpovědi nebo má podíl v procesech učení a paměti. Axony zde sídlících neuronů jsou bohatě rozvětvené a projikují do širokého spektra oblastí mozku a páteřní míchy (Obr. 7). Prakticky celá CNS s výjimkou některých částí bazálních ganglií je tímto segmentem inervována. Ve striatálním nc. accumbens byla zjištěna noradrenergní inervace jiného původu než z LC (Delfs et al. 1998).

Distribuce noradrenergních vláken v CNS není uniformní a má značnou regionální specifitu. Nejvíce patrné je to v neokortexu, kdy se jednotlivé vrstvy různých kortikálních oblastí značně odlišují mírou inervace (Nomura et al. 2014).

## VIZUÁLNÍ KORTEX

Vizuální kortex je hustě inervovaný vlákny z LC a byly zde detekovány  $\beta_1$  i  $\beta_2$  podtypy adrenergních receptorů. Jejich distribuce napříč vrstvami kortexu má podobný průběh - obecně vysoké hodnoty v superficiálních vrstvách, střední v hlubokých vrstvách a nejmenší naměřené hladiny ve středních vrstvách (Aoki et al. 1986).

Noradrenalin je ve vizuálním kortexu ze všech katecholaminů nejvíce zastoupen. Má důležitou funkci v modulaci senzitivity kortikálních neuronů na vizuální stimulus (Aoki 1992). Jedny z prvních pokusů objasňujících roli noradrenalinu ve vizuálním kortexu byly studie Kasamatsu a Pettigrewa, kteří pozorovali změny okulární dominance v případě monokulární deprivace (Kasamatsu et al. 1979; Kasamatsu et al. 1981). Běžný průběh monokulární deprivace má na svědomí změnu okulární dominance ve prospěch nedeprivovaného oka. Tento proces je zcela zvrtný, pokud je oko po krátkodobé deprivaci znovu otevřeno. Neurony se posléze postupně navrátí k binokulárnímu stavu. Právě tento reverzibilní proces se ukázal být urychlován podáním noradrenalinu a naopak zpomalen toxinem ničícím noradrenergní nervová zakončení (Videen et al. 1984). Při obnově plasticity okulární dominance účinkuje NA přes  $\beta$ -adrenergní receptory a jimi zprostředkovanou aktivaci cAMP-PKA signální kaskády (Shirokawa & Kasamatsu 1986; Imamura et al. 1999).

## PREFRONTÁLNÍ KORTEX

Inervace prefrontálních oblastí noradrenergními vlákny je vyšší v infragranulární a III. vrstvě kortexu než v hlubokých a superficiálních vrstvách (Goldman-Rakic et al. 1990). Prefrontální kortex (PFC) má významné funkce v řízení chování a myšlení (Ramos et al. 2005). Výlev NA v PFC má pozitivní vliv na zpracovávání informace. Na druhou stranu nadměrné uvolnění katecholaminů, např. při stresu, může způsobit poruchu kognitivních funkcí. Stresové situace vyvolané následkem akutního ohrožení jsou doprovázeny dezorganizovaným chováním,

hyperaktivitou a impulzivitou (Arnsten 1998). S poruchou regulace PFC noradrenergním systémem je často spojována i PTSD (Ramos et al. 2005).

## PRACOVNÍ PAMĚŤ

PFC ovlivňuje kognitivní funkce skrze fenomén zvaný pracovní paměť. Pracovní paměť je typem paměti, která je aktivní pouze v krátkém časovém okamžiku, bezprostředně po stimulu (vteřiny). Jako příklad se často udává neznámé telefonní číslo, které si pamatujeme pouze do jeho vytočení (Goldman-Rakic 1995). PFC podporuje schopnost plánování a organizovaného chování a působí proti enviromentálním faktorům rozptylujícím pozornost (Arnsten 1998). Klíčovou roli v tomto procesu mají zde sídlící interneurony (Liu et al. 2014). V PFC je interneuronů několik typů, z nichž většina využívá inhibiční neurotransmitter GABA. Fungují ve spolupráci s pyramidovými buňkami kortexu, v jejichž neurotransmisi naopak hrají roli excitační aminokyseliny. Interakce těchto dvou typů buněk se při formování pracovní paměti zdá být esenciální (Goldman-Rakic 1995). Podle Wilsona et al. je zvýšení aktivity nepyramidových nervových buněk doprovázeno poklesem aktivity okolních pyramidových neuronů (Wilson et al. 1994).

$\beta$ -AR jsou exprimovány ve většině GABAergních neuronů a působí zde převážně modulačně. Jejich aktivace má za následek usnadnění GABAergní inhibice na interneuronech (Ji et al. 2008) a zesiluje excitační synaptický přenos v pyramidových buňkách. Děje se tak skrze cAMP-PKA dráhu, ovlivňující jednak membránový potenciál a vnitřní proudy v interneuronech (Liu et al. 2014), a jednak uvolňování glutamátu z presynaptických zakončení pyramidových buněk (Ji et al. 2008).

Zajímavé je zjištění protikladného působení  $\beta$ 1- a  $\beta$ 2-AR. Zatímco stimulace  $\beta$ 1 receptorů znemožnila fungování PFC v řízení pracovní paměti,  $\beta$ 2 receptory měly podpůrný efekt na pracovní paměť a při působení nespecifického agonisty pro  $\beta$ 1/ $\beta$ 2-AR nebyla zřejmě kvůli jejich antagonismu pozorována žádná změna (Ramos et al. 2005).

## BAZÁLNÍ GANGLIA

V bazálních gangliích a obzvláště ve striatu se nachází velké množství  $\beta$ -AR (Paschalis et al. 2009). S výjimkou nucleus accumbens, do kterého projikují dráhy noradrenergních jader A1 a A2, je většina striata inervována z LC. Adrenergní receptory regulují striatální funkce pravděpodobně dvěma mechanismy. Jedním z nich je aktivace upregulační dráhy cAMP, v rámci které dochází k depolarizaci cholinergních interneuronů (Pisani et al. 2003). V případě druhého mechanismu vede aktivace  $\beta$ -AR ke stimulaci receptorové tyrosinkinázy rychle fosforylující

transkripční faktor CREB a k náhlému ovlivnění neuronální plasticity nezávisle na adenylátcykláze (Meitzen et al. 2011).

Nucleus accumbens přezdívaný "centrum slasti" je terčem působení mnoha drog. Případné abnormality v chování zde se vyskytujícími  $\beta$ -AR proto mohou zesilovat symptomy drogových závislostí (Matchett & Erickson 1977; Harris et al. 1996).

## HIPOKAMPUS

Hipokampus je utvořen z vícero druhů neuronálních buněk (pyramidové, granulární a košíčkové) obklopených vysokým počtem roptýlených glií. Tyto buněčné typy jsou strukturovány do několika podoblastí (vlastní hipokampus, gyrus dentatus a subikulum), přičemž do všech zasahuje noradrenergní inervace z LC. Spolu s korovými oblastmi, které ho obklopují, je hipokampus odpovědný za formování deklarativní paměti - druh dlouhodobé paměti umožňující nám zapamatovat si fakta a události (O'Keefe & Nadel 1978).

### KONSOLIDACE PAMĚTI

Aby se vzpomínky staly součástí dlouhodobé paměti, musejí projít procesem konsolidace. Konsolidace vede k upevnění nově získaných paměťových stop, díky čemuž se stávají méně zranitelnější (Nadel & Moscovitch 1997). Podobným procesem je rekonsolidace paměti, při kterém jsou již jednou konsolidované vzpomínky vybavovány a znovu aktivně konsolidovány (Nader et al. 2000). Během tohoto pochodu se však paměťové stopy stávají výrazně labilnější vůči okolnímu prostředí a mohou být působením některých farmak alterovány a narušeny (Wei & Li 2014). Výsledkem konsolidačních jevů jsou změny v synaptické plasticitě (Hebb 1949). Zesílení plasticity se dosahuje dlouhodobou potenciací (LTP) a naopak poklesu je docíleno dlouhodobou depresí (LTD) (Bliss & Lomo 1973).

Noradrenergní neurotransmise hraje v učení a paměťových pochodech důležitou roli. Zvláště se zde uplatňují  $\beta$ -AR, jejichž stimulací se snižuje práh pro indukci LTP. Vyvolávají druh pozdní LTP (L-LTP), který vyžaduje specifické posttranslační procesy k syntéze proteinů ovlivňujících plasticitu synapsí (Thomas et al. 1996; Katsuki et al. 1997; Gelinas & Nguyen 2005). Na formování tohoto typu dlouhodobé paměti se podílí  $\beta$ -AR-dependentní signalizace přes cAMP a protein CREB (West et al. 2001). Proteinkinázy aktivované cAMP iniciují proteosyntézu, jejíž produkty napomáhají konsolidaci paměti posílením selektivních neurálních sítí (Roulet & Sara 1998).

### HIPOKAMPÁLNÍ NEUROGENEZE

Stejně signální molekuly (cAMP, CREB) se zapojují i do procesu novotvorby hipokampálních neuronů. Neurogeneze je v hipokampu spojena s modulací mnoha funkcí, jako je učení, paměť

nebo nálada. Jedná se několika krokový proces zahrnující děje od aktivace a proliferace kmenových buněk až po jejich diferenciaci v neurony. NA se při hipokampální neurogenezi v dospělosti zaciluje na latentní kmenové buňky a reguluje jejich diferenciaci za účasti růstových faktorů (Jhaveri et al. 2014).

## AMYGDALA

Na učení a formování paměti se kromě hipokampu významně podílí i amygdala, hlavní emoční centrum. Engramy mohou být vlivem emocí výrazně ovlivněny. Podnětem vyvolaná zvýšená hladina steroidních hormonů či katecholaminů (adrenalinu) působí stimulačně na uvolňování NA v bazolaterálním jádře amygdaly (Ikegaya et al. 1996). Tím dojde k ovlivnění  $\beta$ -AR (McGaugh et al. 1990; Cahill et al. 1994; Ikegaya et al. 1997) a jejich prostřednictvím k modulaci paměťových stop. Studie zkoumající fungování  $\beta$ -AR při strachovém podmiňování naznačují kritickou roli tohoto systému v emocionálně-indukované odpovědi. Aktivace  $\beta$ 2-AR na excitačních neuronech bazolaterálního jádra amygdaly je u myší provázána signifikantní změnou chování, např. silnou averzivní odpovědí při experimentech ve Skinnerově boxu nebo zvýšenou anxiétou v testu otevřeného pole (Siuda et al. 2013).  $\beta$ 3-AR lokalizované postsynapticky na GABAergních synapsích mají pravděpodobně opačný efekt a úzkostné chování potlačují (Silberman et al. 2010).

## HYPOTALAMUS

Distribuce  $\beta$ -AR v hypotalamu je výrazně nerovnoměrná, poměr  $\beta$ 1: $\beta$ 2-AR odpovídá přibližně hodnotám 30:70. Nejvyšší hladiny receptorů byly naměřeny v dorsomediálních a ventromediálních jádrech a střední hodnoty v laterálním a posteriorním jádře (Russo-Neustadt & Cotman 1997).

### REGULACE HLADU A ŽÍZNĚ

Hypotalamické adrenergní receptory mají důležitou roli v regulaci hladu a žízně.  $\alpha$ - a  $\beta$ -adrenergní receptory zde působí antagonisticky proti sobě. Zatímco agonista  $\beta$ -AR stimuluje pocit žízně a v animálních pokusech vede ke zvýšené konzumaci vody, podáním  $\beta$ -blokátoru či agonisty  $\alpha$ -AR je tento proces blokován. Naopak v regulaci hladu vyvolává agonista  $\beta$ -AR pocit sytosti a antagonisté zvyšují chuť k jídlu (Leibowitz 1970; Leibowitz 1971). Mechanismus těchto regulačních dějů je pravděpodobně lokalizován v paraventriculárním jádře (Leibowitz 1978) a laterálním hypotalamu (Leibowitz 1970; Leibowitz 1971). V procesech suprese příjmu potravy se uplatňuje také perifornikální oblast hypotalamu (Leibowitz 1970) a na ovlivnění konzumace vody se podílejí  $\beta$ -AR osmoregulačně významného subfornikulárního orgánu (Gomez et al. 1983; Gomez & Cannata 1986).

## CYKLUS BDĚNÍ A SPÁNKU

Aktivita noradrenergických neuronů LC je úzce propojena také s cyklem bdění a spánku. Spánek lze rozdělit do několika fází, charakteristických odlišnou mírou mozkové činnosti. Rozlišujeme paradoxní spánek (PS), typický nízkoproudovým EEG, svalovou atonií a náhodnými rychlými pohyby očí (REM) (Clément et al. 2014), a non-REM spánek, při kterém se frekvence mozkových vln postupně snižuje a objevují se pomalé delta vlny. Při navození PS nebo hluboké fáze non-REM spánku aktivita noradrenergických neuronů klesá (Goutagny et al. 2008). Utlumení jejich činnosti je docíleno tonickou GABA inhibicí (Gervasoni et al. 1998). Naopak s rostoucí hladinou vzrušení za bdělého stavu se aktivita neuronů LC zvyšuje, čehož se účastní adrenergní receptory nacházející se v několika podoblastech hypotalamu - mediální septum, mediální preoptická oblast a laterální hypotalamus (Berridge et al. 2012).

## CEREBELLUM

V cerebelárních strukturách dosahují  $\beta$ -AR vysokých denzit především ve vrstvách granulárních a Purkyňových buněk (Nicholas et al. 1996; Rainbow et al. 1984). Podtyp  $\beta$ 2-AR je výrazně převažující nad  $\beta$ 1-AR (Russo-Neustadt & Cotman 1997) a v nižším zastoupení se zde vyskytují i  $\beta$ 3-AR (Summers et al. 1995). Noradrenergní inervace přes  $\beta$ -AR se dostává i hlubokým mozečkovým jádrům (Gould et al. 1997), do kterých vstupují axony inhibičních Purkyňových buněk (Nicholas et al. 1993). Adrenergní receptory zastávají v mozečku modulační funkce. V Purkyňových a stelátních buňkách dochází působením  $\beta$ -AR-dependetní cAMP dráhy (Cheun & Yeh 1996; Sessler et al. 1989) k zesílení GABAergní transmise, a tím k zvýšení frekvence inhibičních synaptických proudů (Llano & Gerschenfeld 1993; Ji et al. 2008; Saitow et al. 2000; Yeh & Woodward 1983; Hoffer et al. 1973). Ovlivněny jsou hlavně GABA<sub>A</sub> receptory (Cheun & Yeh 1992).

## MOZKOVÉ CÉVY A TOK KRVE

Intracerebrální cévy se podílejí na tvorbě hematoencefalické bariéry, čímž jsou důležité pro udržování konstantního iontového prostředí. Z  $\beta$ -AR na mozkových kapilárách (Raichle et al. 1975; Kalaria et al. 1989) je převažující podtyp  $\beta$ 2 (Harik et al. 1981). Noradrenergní systém se zde podílí nejen na fungování hematoencefalické bariéry, ale také na regulaci krevního toku. S přibývajícím věkem se aktivita  $\beta$ -adrenergního systému snižuje a klesající hustota receptorů tak může být jednou z příčin změn v mozkovém krevním oběhu souvisejících se stářím (Kobayashi et al. 1982). Změny v distribuci  $\beta$ -AR na mozkových cévách byly pozorovány také u pacientů s Alzheimerovou chorobou (Kalaria & Harik 1989).



## β-AR NA GLIOVÝCH BUŇKÁCH

Protože β-AR v CNS nejsou vázány výhradně na neurony, ale vyskytují se i na buňkách gliových, jsou schopny se pomocí některých signálních kaskád zapojit do imunologických procesů (Braun et al. 2014). Astrocyty na svém povrchu exprimují β1- a β2-adrenergní receptory (Hertz et al. 2010), jejichž prostřednictvím dochází k indukci morfologických změn astrogliálních buněk (Vardjan et al. 2014) a k ovlivnění jejich buněčného metabolismu (Subbarao & Hertz 1990). Aktivace β-AR stimuluje glykogenolýzu (Magistretti et al. 1993) a zvyšuje aktivitu Na/K-ATPázy (Pesce et al. 2000).

Adrenergní receptory působí významně na funkci glií regulací jejich zánětlivé odpovědi. Neuropatologie jsou často doprovázeny zánětlivými procesy, které jsou zapříčiněny specifickými faktory (NO, NFκB, TNFα, IL-6 a další) sekretovanými gliovými buňkami nebo jiného původu. Tyto tzv. prozánětlivé látky přispívají k neurologickému poškození, a proto je žádoucí, aby existoval mechanismus schopný jejich aktivitu potlačovat. Značný význam zde má noradrenalin (Dello Russo et al. 2004). β-AR regulují imunitní odpověď zejména skrze mikroglie (Morioka 2011) a astrocyty (Junker et al. 2002). Uplatňují se nejen prostřednictvím dráhy cAMP-PKA, ale zapojují se i signalizací přes β-arrestin (Qian 2012). Adrenergní receptory působí jednak inhibičně na některé prozánětlivé látky, a jednak podporují sekreci řady protizánětlivých cytokinů a chemokinů (McNamee, Griffin, et al. 2010). Inhibiční vliv mají na produkci TNFα (Szabo et al. 1997), NFκB (Stasiolek et al. 2000) a IFNγ, indukujícího syntézu prozánětlivých IL-6 a oxidu dusnatého (Frohman 1988; Hashioka et al. 2007). Zvýšení hladiny NO zabraňují také blokováním produkce indukovatelné formy NO syntázy (NOS2) (Galea & Feinstein 1999; Feinstein et al. 1993; Dello Russo et al. 2004; Madrigal et al. 2005). Aktivita NFκB je potlačena nepřímo, β-AR nejdříve způsobí zvýšení koncentrace inhibičního proteinu IκB a teprve jeho prostřednictvím dojde k ovlivnění NFκB (Gavrilyuk et al. 2001). β-AR dále indukují expresi negativních regulátorů prozánětlivého interleukinu-1β a naopak stimuluji sekreci protizánětlivého cytokinu IL-10 (McNamee, Ryan, et al. 2010; Szabo et al. 1997).

β-AR dosahují neuroprotektivních či neuroregeneračních účinků také regulací sekrece trofických faktorů. Trofické (růstové) faktory jsou obecně látky nezbytné pro správný vývoj a zachování existence neuronů. Účast β-AR byla prokázána v astrocytické sekreci BDNF, FGF-2, NGF a NT-3 (Gleeson et al. 2010; Kajitani et al. 2012; Mele et al. 2010). Podáním agonistů adrenergních receptorů roste hladina BDNF v astrocytech (Juric et al. 2006) i v Mullerových buňkách retiny (Seki et al. 2005). Významný neuroprotektivní efekt má například NGF, který působí proti excitotoxicitě (Semkova et al. 1996) a má antiapoptotické chování při globální ischemii (Zhu et al. 1999).

## PATOFYZIOLOGIE

Změny exprese  $\beta$ -AR a s ní související abnormální hladiny noradrenalinu ve strukturách CNS doprovázejí řadu neurodegenerativních onemocnění. Pokles koncentrací noradrenalinu je typický pro pacienty s Alzheimerovou a Parkinsonovou chorobou nebo roztroušenou sklerózou. (Adolfsson et al. 1979; Tomlinson et al. 1981; Polak et al. 2011). Narušení distribuce katecholaminů vede často k dysfunkci buněčného metabolismu a poškození interakcí neuronů s gliovými buňkami, čímž se narušuje homeostáza a zvyšuje se riziko neuropatologií (Hertz 1989). Zvýšené uvolňování NA je nadruhou stranu spojováno se stresem (Stone & Platt 1982) a afektivními poruchami (Extein et al. 1979). Některé  $\beta$ -blokátory jsou například využívány k desenzitizaci  $\beta$ -AR a adenylátcyklázové dráhy při léčbě deprese (Pandey et al. 1985). Alterace v  $\beta$ -adrenergním systému jsou spojovány také se schizofrenním onemocněním (Joyce et al. 1992) či bipolární poruchou (Devaki et al. 2006).

## ALZHEIMEROVA CHOROBA

Alzheimerova choroba (AD) je neurodegenerativní onemocnění doprovázené odchylkami ve fungování neurotransmiterových systémů. U většiny pacientů s AD jsou poškozeny neurony LC. Dochází až k 80% ztrátám noradrenergní neuronů, což souvisí se zhoršením intelektu a rozvojem demence, jejíž stádium koreluje s mírou cytopatologie neuronů (Bondareff et al. 1987; Grudzien et al. 2007). Deplece noradrenalinu usnadňuje prozánětlivé pochody způsobené peptidem beta-amyloidem ( $A\beta$ ), jedním z významných faktorů přispívajících k patogenezi Alzheimerovy choroby (Kaltschmidt et al. 1999; Heneka et al. 2002). Zvýšená aktivita  $\beta$ 2-AR může napomáhat nadměrné produkci a hromadění amyloidu- $\beta$  ( $A\beta$ ) stimulací  $\gamma$ -sekretázy, což je enzym štěpící prekursorový protein  $A\beta$  za patologických okolností (Ni et al. 2006).

V průběhu onemocnění je pozorovatelný i vzrůst hladin  $\beta$ -AR v některých strukturách CNS. S progresí AD stoupá koncentrace noradrenalinu v cerebrospinální tekutině (Elrod et al. 1997) a větší množství adrenergních receptorů je exprimováno v mozkových cévách (Kalaria & Harik 1989), prefrontálním kortexu a hipokampu (Kalaria et al., 1989a; Kalaria et al., 1989b; Kalaria and Harik, 1989). Polymorfismus genů pro  $\beta$ 2-AR zvyšuje riziko vzniku sporadické AD (Yu et al. 2008).

Jedním s příznaků AD pozorovatelným pouze u části pacientů je agresivita. Oproti kontrole a subjektům s neagresivním průběhem nemoci dochází v mozečkovém kortexu agresivních AD pacientů k signifikantnímu nárůstu hladin  $\beta$ 1 a  $\beta$ 2-AR (Russo-Neustadt & Cotman 1997). Zjištění vlivu  $\beta$ -AR na agresi a rozrušení umožnilo zavést léčbu těchto stavů pomocí  $\beta$ -blokátorů, hlavně propranololu (Shankle et al. 1995; Weiler et al. 1988).

## PARKINSONOVA NEMOC

Parkinsonismus provázejí dva typy symptomů. Mezi motorické patří bradykineze, ztuhlost a klidový třes (Delaville et al. 2011). Ty nemotorické se projevují v behaviorálních disrupcích (apatie, ztráty pozornosti) a narušení kognitivních procesů, projevujících se depresi, poruchami spánku a paměti (Chaudhuri & Schapira 2009; Calabresi et al. 2013). PD je spojována hlavně s degenerací dopaminergní neuronů, ale význačně se na jejích projevech podílí i ostatní katecholaminergní systémy. Noradrenergní neurony moduluji činnost striatálních dopaminergních neuronů a mají vůči nim neuroprotektivní schopnost (Srinivasan & Schmidt 2003). Podobně jako u AD je i Parkinsonova nemoc spojena se ztrátou neuronů LC. Narušení noradrenergní transmise proto může přispívat k patofyziologickým symptomům choroby (Rommelfanger & Weinshenker 2007; Pendolino et al. 2014).

## STRES

Přestože odpověď na stres je spojována s aktivací dráhy hypothalamus-hypofýza-nadledviny a periferního nervového systému v podobě reakce "boj nebo utěk", stresové podněty ovlivňují také centrální noradrenergní systém. Účinkem stresorů dochází ke zvýšení hladin NA v důsledku jeho nadměrného uvolňování z mozkových nervových zakončení. Jak už bylo zmíněno v kapitole o PFC, stres může v živočišném organismu vyvolávat velmi nežádoucí účinky. NA působí na adrenergní receptory a v případě  $\beta$ -AR způsobuje jejich rychlou desenzitizaci. Toto snížení citlivosti receptorů vůči NA je v podstatě procesem adaptace na stres (Stone & Platt 1982) a je závislé na mnoha faktorech. Odlišně jsou regulovány různé mozkové regiony a jednotlivé podtypy  $\beta$ -AR. Také velmi záleží na intenzitě a době přetrvávání stresorů. Zatímco akutní stres vyvolává pouze transientní změny, následkem chronického stresu se koncentrace NA zvedá opakovaně a může mít trvalejší následky (Krulík & Fišar 1992; Flügge et al. 1997).

## ZÁVĚR

Buňky potřebují pro své přežití komunikovat s okolím. Vyvinuly si proto velice efektivní a komplexní systémy signalizace. Na svých membránách exprimují obrovské množství receptorů, díky kterým mohou dobře rozeznávat podněty přicházející v podobně fyziologicky aktivních látek. Jednou skupinou z těchto signálních molekul jsou katecholaminy adrenalin a noradrenalin. Jejich výlev v živočišném organismu zapezpečuje správné fungování bezpočtu životně důležitých pochodů. Receptorům, které dokáží katecholaminy rozpoznávat a patřičně na ně reagovat, říkáme adrenergní. Patří mezi receptory spřažené s G-proteiny, známé pro svou schopnost mnohonásobné amplifikace signálu a vyvolávat tak velké účinky i za poměrně nízkých koncentrací ligandu. Při abnormálním fungování těchto transmembránových glykoproteinů hrozí propuknutí různých patofyziologií. Především v centrálním nervovém systému, který je ve své regenerační schopnosti značně omezen, to může vést k nezvratným defektům a obrovským potížím pro poškozený organismus. Centrální  $\beta$ -adrenergní systém hraje roli ve většině neuronálních okruzích. Zprostředkovává odpověď na stres, udržování stavu bdělosti a účastní se procesů upevňování paměti. Podporuje gliové buňky v imunitních procesech a sám disponuje neuromodulačními účinky. Studium  $\beta$ -AR přispělo nejen k objasnění významných signalizačních pochodů, ale také k odhalení podstaty množství aberací nejen nervové soustavy. Poznatky získané z jejich výzkumu se již využívají ve farmakologické a klinické praxi. Syntetičtí agonisté a antagonisté  $\beta$ -AR jsou významní činitelé např. v kardioprotekci a v CNS se využívají zejména jako antidepresiva a anxiolytika. Oproti přirozeným neurotransmiterům mají obrovskou výhodu - mohou procházet hematoencefalickou bariérou. Detailnější pochopení struktury, lokalizace a chování  $\beta$ -AR by v budoucnu mohlo napomoci efektivnější léčbě psychiatrických onemocnění.

## POUŽITÁ LITERATURA

- Adolfsson, R. et al., 1979. Changes in the brain catecholamines in patients with dementia of Alzheimer type. *British Journal of Psychiatry*, 135, s. 216–223.
- Aellig, W.H., 1982. Pindolol--a beta-adrenoceptor blocking drug with partial agonist activity: clinical pharmacological considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 13(2), s. 187–192.
- Ahlquist, R.P., 1948. A study of the adrenotropic receptors. *American Journal of Physiology*, 153(3), s. 586–600.
- Aoki, C., 1992. Beta-adrenergic receptors: astrocytic localization in the adult visual cortex and their relation to catecholamine axon terminals as revealed by electron microscopic immunocytochemistry. *The Journal of Neuroscience*, 12(3), s. 781–792.
- Aoki, C., Kaufman, D. & Rainbow, T.C., 1986. The ontogeny of the laminar distribution of  $\beta$ -adrenergic receptors in the visual cortex of cats, normally reared and dark-reared. *Developmental Brain Research*, 27(1), s. 109–116.
- Arch, J.R.S. et al., 1984. Atypical  $\beta$ -adrenoceptor on brown adipocytes as target for anti-obesity drugs. *Nature*, 309(5964), s. 163–165.
- Arnsten, A.F.T., 1998. Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, s. 436–447.
- Bang, I. & Choi, H., 2015. Structural features of  $\beta_2$  adrenergic receptor: crystal structures and beyond. *Molecules and Cells*, 38(2), s. 105–111.
- Benovic, J.L. et al., 1987. Purification and characterization of the beta-adrenergic receptor kinase. *Journal of Biological Chemistry*, 262(19), s. 9026–9032.
- Berridge, C.W., Schmeichel, B.E. & España, R.A., 2012. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Medicine Reviews*, 16(2), s. 187–197.
- Bliss, T.V.P. & Lomo, T., 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, 232(2), s. 331–356.
- Bond, R.A. & Clarke, D.E., 1988. Agonist and antagonist characterization of a putative adrenoceptor with distinct pharmacological properties from the alpha- and beta-subtypes. *British Journal of Pharmacology*, 95(3), s. 723–734.
- Bondareff, W. et al., 1987. Neuronal degeneration in locus ceruleus and cortical correlates of Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 1(4), s. 256–62.
- Booze, R.M., Crisostomo, E.A. & Davis, J.N., 1989. Species differences in the localization and number of CNS beta adrenergic receptors: rat versus guinea pig. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 249(3), s. 911–20.
- Braun, D., Madrigal, J.L.M. & Feinstein, D.L., 2014. Noradrenergic regulation of glial activation: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Current Neuropharmacology*, 12(1), s. 342–352.

- Butler, T.R., Chappell, A.M. & Weiner, J.L., 2014. Effect of  $\beta 3$  adrenoceptor activation in the basolateral amygdala on ethanol seeking behaviors. *Psychopharmacology*, 231(1), s. 293-303.
- Bylund, D.B. et al., 1994. International union of pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacological Reviews*, 46(2), s. 121-136.
- Cahill, L. et al., 1994. Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, 371(6499), s. 702-704.
- Calabresi, P. et al., 2013. New experimental and clinical links between the hippocampus and the dopaminergic system in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 12(8), s. 811-821.
- Caron, M.G. et al., 1979. Affinity chromatography of the beta-adrenergic receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 254(8), s. 2923-2927.
- Clément, O. et al., 2014. The inhibition of the dorsal paragigantocellular reticular nucleus induces waking and the activation of all adrenergic and noradrenergic neurons: A combined pharmacological and functional neuroanatomical study. *PLoS ONE*, 9(5), s.e96851.
- Daaka, Y., Luttrell, L.M. & Lefkowitz, R.J., 1997. Switching of the coupling of the beta2-adrenergic receptor to different G proteins by protein kinase A. *Nature*, 390(6655), s. 88-91.
- Daly, J.W. et al., 1981. Cyclic AMP-generating systems: regional differences in activation by adrenergic receptors in rat brain. *The Journal of Neuroscience*, 1(1), s. 49-59.
- Daniel, P.B., Walker, W.H. & Habener, J.F., 1998. Cyclic AMP signaling and gene regulation. *Annual Review of Nutrition*, 18, s. 353-383.
- Davis, E., Loiacono, R. & Summers, R.J., 2008. The rush to adrenaline: drugs in sport acting on the beta-adrenergic system. *British Journal of Pharmacology*, 154(3), s. 584-597.
- Delaville, C., Deurwaerdère, P. De & Benazzouz, A., 2011. Noradrenaline and Parkinson's disease. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5, s. 31.
- Delfs, J.M. et al., 1998. Origin of noradrenergic afferents to the shell subregion of the nucleus accumbens: anterograde and retrograde tract-tracing studies in the rat. *Brain Research*, 806(2), s. 127-140.
- Devaki, R., Shankar Rao, S. & Nadgir, S.M., 2006. The effect of lithium on the adrenoceptor-mediated second messenger system in the rat brain. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 31(4), s. 246-252.
- Dixon, R.A. et al., 1987. Structural features required for ligand binding to the beta-adrenergic receptor. *The EMBO journal*, 6(11), s. 3269-3275.
- Dohlman, H.G. et al., 1991. Model systems for the study of seven-transmembrane segment receptors. *Annual Reviews of Biochemistry*, 60, s. 653-688.
- Elrod, R. et al., 1997. Effects of Alzheimer's disease severity on cerebrospinal fluid norepinephrine concentration. *American Journal of Psychiatry*, 154(1), s. 25-30.
- Elsinga, P.H. et al., 1998. Visualization of  $\beta$ -Adrenoceptors using PET. *Clinical Positron Imaging*, 1(2), s. 81-94.

- Extein, I. et al., 1979. Changes in lymphocyte beta-adrenergic receptors in depression and mania. *Psychiatry Research*, 1(2), s. 191–197.
- Feinstein, D.L., Galea, E. & Reis, D.J., 1993. Norepinephrine suppresses inducible nitric oxide synthase activity in rat astroglial cultures. *Journal of Neurochemistry*, 60(5), s. 1945–1948.
- Ferry, B., Roozendaal, B. & McGaugh, J.L., 1999. Basolateral amygdala noradrenergic influences on memory storage are mediated by an interaction between beta- and alpha1-adrenoceptors. *The Journal of Neuroscience*, 19(12), s. 5119–5123.
- Flügge, G., Ahrens, O. & Fuchs, E., 1997. Beta-adrenoceptors in the tree shrew brain. II. Time-dependent effects of chronic psychosocial stress on [125I]iodocyanopindolol bindings sites. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 17(4), s. 417–432.
- Fraser, C.M., 1989. Site-directed mutagenesis of beta-adrenergic receptors. Identification of conserved cysteine residues that independently affect ligand binding and receptor activation. *Journal of Biological Chemistry*, 264(16), s. 9266–9270.
- Frohman, E.M., 1988. Norepinephrine inhibits  $\gamma$  interferon-induced major histocompatibility class II (Ia) antigen expression on cultured astrocytes via  $\beta$ 2-adrenergic signal transduction mechanisms. *Neurobiology*, 85(February), s. 1292–1296.
- Gagnon, A.W., Kallal, L. & Benovic, J.L., 1998. Role of clathrin-mediated endocytosis in agonist-induced down-regulation of the beta2-adrenergic receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 273(12), s. 6976–6981.
- Galea, E. & Feinstein, D.L., 1999. Regulation of the expression of the inflammatory nitric oxide synthase (NOS2) by cyclic AMP. *FASEB Journal*, 13(15), s. 2125–2137.
- Gass, P. & Riva, M., 2004. Cellular consequences of stress and depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 6(2), s. 171–183.
- Gautam, N. et al., 1998. The G-protein  $\beta\gamma$  complex. *Cellular Signalling*, 10(7), s. 447–455.
- Gavrilyuk, V. et al., 2001. A 27-bp region of the inducible nitric oxide synthase promoter regulates expression in glial cells. *Journal of Neurochemistry*, 78(1), s. 129–140.
- Gelinas, J.N. & Nguyen, P. V., 2005. Beta-adrenergic receptor activation facilitates induction of a protein synthesis-dependent late phase of long-term potentiation. *The Journal of Neuroscience*, 25(13), s. 3294–3303.
- Gervasoni, D. et al., 1998. Electrophysiological evidence that noradrenergic neurons of the rat locus coeruleus are tonically inhibited by GABA during sleep. *The European Journal of Neuroscience*, 10(3), s. 964–970.
- Gleeson, L.C. et al., 2010. The  $\beta$ 2-adrenoceptor agonist clenbuterol elicits neuroprotective, anti-inflammatory and neurotrophic actions in the kainic acid model of excitotoxicity. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(8), s. 1354–1361.
- Goldman-Rakic, P.S., 1995. Cellular basis of working memory. *Neuron*, 14(3), s. 477–485.
- Goldman-Rakic, P.S., Lidow, M.S. & Gallager, D.W., 1990. Overlap of dopaminergic, adrenergic, and serotonergic receptors and complementarity of their subtypes in primate prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 10(7), s. 2125–2138.

- Gomez, R.E. & Cannata, M.A., 1986. Further evidence that a beta-adrenergic mechanism regulates water intake: role of the subfornical organ. *European Journal of Pharmacology*, 126(1-2), s. 69–73.
- Gomez, R.E., Taquini, C.M. & Cannata, M.A., 1983. Effects of propranolol on induced water intake and on the subfornical organ surface. *European Journal of Pharmacology*, 94(3-4), s. 327–330.
- Gould, T., Adams, C. & Bickford, P., 1997.  $\beta$ -Adrenergic Modulation of GABAergic Inhibition in the Deep Cerebellar Nuclei of F344 Rats. *Neuropharmacology*, 36(1), s. 75–81.
- Goutagny, R. et al., 2008. Role of the dorsal paragigantocellular reticular nucleus in paradoxical (rapid eye movement) sleep generation: a combined electrophysiological and anatomical study in the rat. *Neuroscience*, 152(3), s. 849–857.
- Grudzien, A. et al., 2007. Locus coeruleus neurofibrillary degeneration in aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 28(3), s. 327–335.
- Gygi, S.P. et al., 1999. Correlation between protein and mRNA abundance in yeast. *Molecular and Cellular Biology*, 19(3), s. 1720–1730.
- Haller, J., Makara, G.B. & Kruk, M.R., 1997. Catecholaminergic involvement in the control of aggression: hormones, the peripheral sympathetic, and central noradrenergic systems. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 22(1), s. 85–97.
- Harik, S.I. et al., 1981. Adrenergic and cholinergic receptors of cerebral microvessels. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1(3), s. 329–238.
- Harris, G.C. et al., 1996. Beta-adrenergic antagonism alters the behavioral and neurochemical responses to cocaine. *Neuropsychopharmacology*, 14(3), s. 195–204.
- Hashioka, S. et al., 2007. Antidepressants inhibit interferon-gamma-induced microglial production of IL-6 and nitric oxide. *Experimental Neurology*, 206(1), s. 33–42.
- Hausdorff, W.P. et al., 1989. Phosphorylation sites on two domains of the beta 2-adrenergic receptor are involved in distinct pathways of receptor desensitization. *Journal of Biological Chemistry*, 264(21), s. 12657–12665.
- Hebb, D.O., 1949. The organization of behavior. *New York: Wiley*.
- Heneka, M.T. et al., 2002. Noradrenergic depletion potentiates beta -amyloid-induced cortical inflammation: implications for Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 22(7), s. 2434–2442.
- Hertz, L. et al., 2010. Adrenoceptors in brain: Cellular gene expression and effects on astrocytic metabolism and  $[Ca^{2+}]_i$ . *Neurochemistry International*, 57(4), s. 411–420.
- Hertz, L., 1989. Is Alzheimer's disease an anterograde degeneration, originating in the brainstem, and disrupting metabolic and functional interactions between neurons and glial cells? *Brain Research Reviews*, 14(4), s. 335–353.
- Hoffer, B.J. et al., 1973. Activation of the pathway from locus coeruleus to rat cerebellar Purkinje neurons: pharmacological evidence of noradrenergic central inhibition. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 184(3), s. 553–569.



- Chaudhuri, K.R. & Schapira, A.H. V, 2009. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, 8(5), s. 464–474.
- Cheun, J. & Yeh, H., 1996. Noradrenergic potentiation of cerebellar Purkinje cell responses to GABA: cyclic AMP as intracellular intermediary. *Neuroscience*, 74(3), s. 835–844.
- Cheun, J.E. & Yeh, H.H., 1992. Modulation of GABAA receptor-activated current by norepinephrine in cerebellar Purkinje cells. *Neuroscience*, 51, s. 951 – 960.
- Ikegaya, Y. et al., 1997. Amygdala beta-noradrenergic influence on hippocampal long-term potentiation in vivo. *Neuroreport*, 8(14), s. 3143–3146.
- Ikegaya, Y., Saito, H. & Abe, K., 1996. The basomedial and basolateral amygdaloid nuclei contribute to the induction of long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo. *The European Journal of Neuroscience*, 8(9), s. 1833–1839.
- Imamura, K. et al., 1999. Restoration of ocular dominance plasticity mediated by adenosine 3',5'-monophosphate in adult visual cortex. *Proceedings. Biological sciences*, 266(1428), s. 1507–1516.
- Jhaveri, D.J. et al., 2014. Opposing effects of  $\alpha$ 2- and  $\beta$ -adrenergic receptor stimulation on quiescent neural precursor cell activity and adult hippocampal neurogenesis. *PLoS ONE*, 9(6), e98736.
- Ji, X.-H. et al., 2008. Pre- and postsynaptic beta-adrenergic activation enhances excitatory synaptic transmission in layer V/VI pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex of rats. *Cerebral Cortex*, 18(7), s. 1506–1520.
- Joyce, J.N. et al., 1992. Distribution of beta-adrenergic receptor subtypes in human post-mortem brain: alterations in limbic regions of schizophrenics. *Synapse*, 10(3), s. 228–246.
- Junker, V. et al., 2002. Stimulation of beta-adrenoceptors activates astrocytes and provides neuroprotection. *European Journal of Pharmacology*, 446(1-3), s. 25–36.
- Juric, D.M., Miklic, S. & Carman-Krzan, M., 2006. Monoaminergic neuronal activity up-regulates BDNF synthesis in cultured neonatal rat astrocytes. *Brain Research*, 1108(1), s. 54–62.
- Kajitani, N. et al., 2012. Antidepressant acts on astrocytes leading to an increase in the expression of neurotrophic/growth factors: differential regulation of FGF-2 by noradrenaline. *PLoS ONE*, 7(12), e51197.
- Kalaria, R.N. & Harik, S.I., 1989. Increased  $\alpha$ 2- and  $\beta$ 2-adrenergic receptors in cerebral microvessels in Alzheimer disease. *Neuroscience Letters*, 106(1-2), s. 233–238.
- Kalaria, R.N., Stockmeier, C.A. & Harik, S.I., 1989. Brain microvessels are innervated by locus ceruleus noradrenergic neurons. *Neuroscience Letters*, 97(1-2), s. 203–208.
- Kaltschmidt, B. et al., 1999. Inhibition of NF- $\kappa$ B potentiates amyloid  $\beta$ -mediated neuronal apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96, s. 9409–9414.
- Kasamatsu, T., Pettigrew, J.D. & Ary, M., 1981. Cortical recovery from effects of monocular deprivation: acceleration with norepinephrine and suppression with 6-hydroxydopamine. *Journal of Neurophysiology*, 45(2), s. 254–266.

- Kasamatsu, T., Pettigrew, J.D. & Ary, M., 1979. Restoration of visual cortical plasticity by local microperfusion of norepinephrine. *Journal of Comparative Neurology*, 185, s. 163–181.
- Katsuki, H., Izumi, Y. & Zorumski, C.F., 1997. Noradrenergic regulation of synaptic plasticity in the hippocampal CA1 region. *Journal of Neurophysiology*, 77(6), s. 3013–3020.
- Kobayashi, H. et al., 1982. Effect of age on  $\beta$ -adrenergic receptors on cerebral microvessels. *Brain Research*, 244(2), s. 374–377.
- Kolb, P. et al., 2009. Structure-based discovery of B2-adrenergic receptor ligands. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(16), s. 6843–6848.
- Koslow, S.H. & Schlumpf, M., 1974. Quantitation of adrenaline in rat brain nuclei and areas by mass fragmentography. *Nature*, 251(5475), s. 530–531.
- Krulík, R. & Fišar, Z., 1992. Adrenergní a serotonergní receptory při depresi a během její terapie. *Psychiatrie*, 88(5), s. 229–236.
- Kuhar, M.J., Couceyro, P.R. & Lambert, P.D., 1999. Biosynthesis of Catecholamines. In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th edition. Lippincott-Raven.
- Lands, A.M. et al., 1967. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*, 214(5088), s. 597–598.
- Leibowitz, S.F., 1971. Hypothalamic alpha- and beta-adrenergic systems regulate both thirst and hunger in the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 68(2), s. 332–334.
- Leibowitz, S.F., 1978. Paraventricular nucleus: a primary site mediating adrenergic stimulation of feeding and drinking. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 8(2), s. 163–175.
- Leibowitz, S.F., 1970. Reciprocal hunger-regulating circuits involving alpha- and beta-adrenergic receptors located, respectively, in the ventromedial and lateral hypothalamus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 67(2), s. 1063–1070.
- Lenard, N.R., Gettys, T.W. & Dunn, A.J., 2003. Activation of beta2- and beta3-adrenergic receptors increases brain tryptophan. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 305(2), s. 653–659.
- Liu, Y. et al., 2014. Expression of  $\beta$ 1- and  $\beta$ 2-adrenoceptors in different subtypes of interneurons in the medial prefrontal cortex of mice. *Neuroscience*, 257, s. 149–157.
- Llano, B.Y.I. & Gerschenfeld, H.M., 1993. Beta-adrenergic enhancement of inhibitory synaptic activity in rat cerebellar stellate and Purkinje cells. *The Journal of Physiology*, 468, s. 201–224.
- Logothetis, D.E. et al., 1987. The beta gamma subunits of GTP-binding proteins activate the muscarinic K<sup>+</sup> channel in heart. *Nature*, 325(6102), s. 321–326.
- Luttrell, L.M. & Lefkowitz, R.J., 2002. The role of beta-arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals. *Journal of Cell Science*, 115, s. 455–465.
- Madrigal, J.L.M., Feinstein, D.L. & Dello Russo, C., 2005. Norepinephrine protects cortical neurons against microglial-induced cell death. *Journal of Neuroscience Research*, 81(3), s. 390–396.

- Magistretti, P.J. et al., 1993. Neurotransmitters regulate energy metabolism in astrocytes: implications for the metabolic trafficking between neural cells. *Developmental Neuroscience*, 15(3-5), s. 306–312.
- Manganiello, V.C. et al., 1995. Diversity in cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzyme families. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 322(1), s. 1–13.
- Matchett, J.A. & Erickson, C.K., 1977. Alteration of ethanol-induced changes in locomotor activity by adrenergic blockers in mice. *Psychopharmacology*, 52(2), s. 201–206.
- McGaugh, J.L. et al., 1990. Involvement of the amygdaloid complex in neuromodulatory influences on memory storage. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 14(4), s. 425–431.
- McNamee, E.N., Griffin, E.W., et al., 2010. Noradrenaline acting at beta-adrenoceptors induces expression of IL-1beta and its negative regulators IL-1ra and IL-1RII, and drives an overall anti-inflammatory phenotype in rat cortex. *Neuropharmacology*, 59(1-2), s. 37–48.
- McNamee, E.N., Ryan, K.M., et al., 2010. Noradrenaline acting at central beta-adrenoceptors induces interleukin-10 and suppressor of cytokine signaling-3 expression in rat brain: implications for neurodegeneration. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(4), s. 660–671.
- Meitzen, J. et al., 2011.  $\beta$ 1-Adrenergic receptors activate two distinct signaling pathways in striatal neurons. *Journal of Neurochemistry*, 116(6), s. 984–995.
- Mele, T., Carman-Krzan, M. & Juric, D.M., 2010. Regulatory role of monoamine neurotransmitters in astrocytic NT-3 synthesis. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 28(1), s. 13–19.
- Morioka, N., 2011. The roles of ATP receptors in the regulation of various functions in spinal microglia. *Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 131(7), s. 1047–1052.
- Morris, A.J. & Malbon, C.C., 1999. Physiological regulation of G protein-linked signaling. *Physiological Reviews*, 79(4), s. 1373–1430.
- Mysliviček, J., 2003. Adrenergní receptory v CNS. *Psychiatrie*, 7(2), s. 76–77.
- Mysliviček, J. & Trojan, S., 2002. Regulace přenosu signálu receptory spřaženými s G proteiny (desenzitizace, fosforylace, down-regulace). *Psychiatrie*, 6(3), s. 31–35.
- Nadel, L. & Moscovitch, M., 1997. Memory consolidation, retrograde amnesia, and the temporal lobe. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, s. 217–227.
- Nader, K., Schafe, G.E. & Le Doux, J.E., 2000. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406(6797), s. 722–726.
- Neer, E.J., 1995. Heterotrimeric G proteins: Organizers of transmembrane signals. *Cell*, 80(2), s. 249–257.
- Ni, Y. et al., 2006. Activation of beta2-adrenergic receptor stimulates gamma-secretase activity and accelerates amyloid plaque formation. *Nature Medicine*, 12(12), s. 1390–1396.
- Nicholas, A.P., Hökfelt, T. & Pieribone, V. a., 1996. The distribution and significance of CNS adrenoceptors examined with in situ hybridization. *Trends in Pharmacological Sciences*, 17(7), s. 245–255.

- Nicholas, A.P., Pieribone, V.A. & Hbkwlt, T., 1993. Cellular localization of messenger RNA for beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in rat brain: an in situ hybridization study. *Neuroscience*, 56(4), s. 1023–1039.
- Nomura, S. et al., 2014. Noradrenalin and dopamine receptors both control cAMP-PKA signaling throughout the cerebral cortex. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8(247), s. 1–12.
- O'Keefe, J. & Nadel, L., 1978. The hippocampus as a cognitive map. *Oxford, Clarendon Press*.
- Pandey, G.N., Sudershan, P. & Davis, J.M., 1985. Beta adrenergic receptor function in depression and the effect of antidepressant drugs. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 56(1), s. 66–79.
- Paschalis, A. et al., 2009. beta1-Adrenoceptor distribution in the rat brain: an immunohistochemical study. *Neuroscience Letters*, 458(2), s. 84–88.
- Pazos, A., Probst, A. & Palacios, J.M., 1985. Beta-adrenoceptor subtypes in the human brain: autoradiographic localization. *Brain Research*, 358(1-2), s. 324–328.
- Pendolino, V. et al., 2014. L-DOPA reverses the impairment of Dentate Gyrus LTD in experimental parkinsonism via  $\beta$ -adrenergic receptors. *Experimental Neurology*, 261, s. 377–385.
- Pesce, L. et al., 2000.  $\beta$ -Agonists regulate Na.K-ATPase via novel MAPK / ERK and rapamycin-sensitive pathways. *FEBS Letters*, 486, s. 310–314.
- Pisani, A. et al., 2003. Activation of beta1-adrenoceptors excites striatal cholinergic interneurons through a cAMP-dependent, protein kinase-independent pathway. *The Journal of Neuroscience*, 23(12), s. 5272–5282.
- Pitcher, J. et al., 1992. Role of beta gamma subunits of G proteins in targeting the beta-adrenergic receptor kinase to membrane-bound receptors. *Science*, 257(5074), s. 1264–1267.
- Pitcher, J.A., Freedman, N.J. & Lefkowitz, R.J., 1998. G protein-coupled receptor kinases. *Annual Review of Biochemistry*, 67, s. 653–692.
- Polak, P.E., Kalinin, S. & Feinstein, D.L., 2011. Locus coeruleus damage and noradrenaline reductions in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain*, 134(3), s. 665–677.
- Qian, L., 2012.  $\beta$ 2-adrenergic receptor activation prevents rodent dopaminergic neurotoxicity by inhibiting microglia via a novel signaling pathway. *Changes*, 29(6), s. 997–1003.
- Raichle, M.E. et al., 1975. Central noradrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72(9), s. 3726–3730.
- Rainbow, T.C., Parsons, B. & Wolfe, B.B., 1984. Quantitative autoradiography of  $\beta$ 1- and  $\beta$ 2-adrenergic receptors in rat brain. *Neurobiology*, 81, s. 1585–1589.
- Ramos, B.P. et al., 2005. The beta-1 adrenergic antagonist, betaxolol, improves working memory performance in rats and monkeys. *Biological Psychiatry*, 58(11), s. 894–900.

- Rapacciuolo, A. et al., 2003. Protein kinase A and G protein-coupled receptor kinase phosphorylation mediates beta-1 adrenergic receptor endocytosis through different pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 278(37), s. 35403–35411.
- Reznikoff, G.A. et al., 1986. Localization and quantification of beta-adrenergic receptors in human brain. *Neurology*, 36(8), s. 1067–1073.
- Rietz, a. & Spiers, J.P., 2012. The relationship between the MMP system, adrenoceptors and phosphoprotein phosphatases. *British Journal of Pharmacology*, 166(4), s. 1225–1243.
- Robertson, S.D. et al., 2013. Developmental origins of central norepinephrine neuron diversity. *Nature Neuroscience*, 16(8), s. 1016–1023.
- Rodriguez, M. et al., 1995. Evidence for the presence of beta 3-adrenergic receptor mRNA in the human brain. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 29(2), s. 369–375.
- Rommelfanger, K.S. & Weinshenker, D., 2007. Norepinephrine: The redheaded stepchild of Parkinson's disease. *Biochemical Pharmacology*, 74(2), s. 177–190.
- Roullet, P. & Sara, S., 1998. Consolidation of memory after its reactivation: involvement of beta noradrenergic receptors in the late phase. *Neural Plasticity*, 6(3), s. 63–68.
- Routledge, C. & Marsden, C.A., 1987. Adrenaline in the CNS: in vivo evidence for a functional pathway innervating the hypothalamus. *Neuropharmacology*, 26(7B), s. 823–830.
- Dello Russo, C. et al., 2004. Inhibition of microglial inflammatory responses by norepinephrine: effects on nitric oxide and interleukin-1 $\beta$  production. *Journal of Neuroinflammation*, 1, s. 1–15.
- Russo-Neustadt, a & Cotman, C.W., 1997. Adrenergic receptors in Alzheimer's disease brain: selective increases in the cerebella of aggressive patients. *The Journal of Neuroscience*, 17(14), s. 5573–5580.
- Sahi, S., Tewatia, P. & Malik, B.K., 2012. Modeling and simulation studies of human  $\beta$ 3 adrenergic receptor and its interactions with agonists. *Current Computer-aided Drug Design*, 8(4), s. 283–295.
- Saitow, F. et al., 2000.  $\beta$ -Adrenergic receptor-mediated presynaptic facilitation of inhibitory GABAergic transmission at cerebellar interneuron-Purkinje cell synapses. *Journal of Neurophysiology*, 84, s. 2016–2025.
- Seki, M. et al., 2005. Müller cells as a source of brain-derived neurotrophic factor in the retina: noradrenaline upregulates brain-derived neurotrophic factor levels in cultured rat Müller cells. *Neurochemical Research*, 30(9), s. 1163–1170.
- Semkova, I. et al., 1996. Clenbuterol protects mouse cerebral cortex and rat hippocampus from ischemic damage and attenuates glutamate neurotoxicity in cultured hippocampal neurons by induction of NGF. *Brain Research*, 717(1-2), s. 44–54.
- Sessler, F.M. et al., 1989. Noradrenergic potentiation of cerebellar Purkinje cell responses to GABA: evidence for mediation through the beta-adrenoceptor-coupled cyclic AMP system. *Brain Research*, 499(1), s. 27–38.

- Shankle, W.R., Nielson, K.A. & Cotman, C.W., 1995. Low-dose propranolol reduces aggression and agitation resembling that associated with orbitofrontal dysfunction in elderly demented patients. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 9(4), s. 233–237.
- Shenoy, S.K. et al., 2001. Regulation of receptor fate by ubiquitination of activated beta 2-adrenergic receptor and beta-arrestin. *Science*, 294(5545), s. 1307–1313.
- Shirokawa, T. & Kasamatsu, T., 1986. Concentration-dependent suppression by  $\beta$ -adrenergic antagonists of the shift in ocular dominance following monocular deprivation in kitten visual cortex. *Neuroscience*, 18(4), s. 1035–1046.
- Schütz, W. & Freissmuth, M., 1992. Reverse intrinsic activity of antagonists on G protein-coupled receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13(10), s. 376–380.
- Silberman, Y. et al., 2010. Lateral paracapsular GABAergic synapses in the basolateral amygdala contribute to the anxiolytic effects of beta 3 adrenoceptor activation. *Neuropsychopharmacology*, 35(9), s. 1886–1896.
- Siuda, E.R. et al., 2013. Optogenetic and pharmacological activation of beta-adrenergic receptor signaling in the basolateral amygdala promotes anxiety and aversive behavior. *FASEB Journal*, 27(1\_MeetingAbstracts), s.1099.3.
- Soeder, K.J. et al., 1999. The  $\beta$ 3-adrenergic receptor activates mitogen-activated protein kinase in adipocytes through a Gi-dependent mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, 274(17), s. 12017–12022.
- Srinivasan, J. & Schmidt, W.J., 2003. Potentiation of parkinsonian symptoms by depletion of locus coeruleus noradrenaline in 6-hydroxydopamine-induced partial degeneration of substantia nigra in rats. *The European Journal of Neuroscience*, 17(12), s. 2586–2592.
- Stasiolek, M. et al., 2000. Inhibitory and stimulatory effects of lactacystin on expression of nitric oxide synthase type 2 in brain glial cells. The role of Ikappa B-beta. *Journal of Biological Chemistry*, 275(32), s. 24847–24856.
- Stiles, G.L. et al., 1984. Mammalian beta-adrenergic receptors. Distinct glycoprotein populations containing high mannose or complex type carbohydrate chains. *Journal of Biological Chemistry*, 259(13), s. 8655–8663.
- Stone, E.A. & Platt, J.E., 1982. Brain adrenergic receptors and resistance to stress. *Brain Research*, 237(2), s. 405–414.
- Strader, C.D. et al., 1988. Conserved aspartic acid residues 79 and 113 of the beta-adrenergic receptor have different roles in receptor function. *Journal of Biological Chemistry*, 263(21), s. 10267–10271.
- Strader, C.D. et al., 1989. Identification of two serine residues involved in agonist activation of the beta-adrenergic receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 264(23), s. 13572–13578.
- Strosberg, A.D., 1993. Structure, function, and regulation of adrenergic receptors. *Protein Science*, 2(8), s. 1198–1209.
- Subbarao, K. V & Hertz, L., 1990. Effect of adrenergic agonists on glycogenolysis in primary cultures of astrocytes. *Brain Research*, 536(1-2), s. 220–226.

- Summers, R.J. et al., 1995. Expression of  $\beta$ 3-adrenoceptor mRNA in rat brain. *British Journal of Pharmacology*, 116(6), s. 2547–2548.
- Szabo, C. et al., 1997. Isoproterenol regulates tumour necrosis factor, interleukin-10, interleukin-6 and nitric oxide production and protects against the development of vascular hyporeactivity in endotoxaemia. *Immunology*, 90, s. 95–100.
- Thomas, M.J. et al., 1996. Activity-dependent beta-adrenergic modulation of low frequency stimulation induced LTP in the hippocampal CA1 region. *Neuron*, 17(3), s. 475–482.
- Tomlinson, B.E., Irving, D. & Blessed, G., 1981. Cell loss in the locus coeruleus in senile dementia of Alzheimer type. *Journal of The Neurological Sciences*, 49(3), s. 419–428.
- Tondo, L., Conway, P.G. & Brunswick, D.J., 1985. Labeling in vivo of beta adrenergic receptors in the central nervous system of the rat after administration of [125I] iodopindolol. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 235(1), s. 1–9.
- Vardjan, N., Kreft, M. & Zorec, R., 2014. Dynamics of  $\beta$ -adrenergic/cAMP signaling and morphological changes in cultured astrocytes. *Glia*, 62(4), s. 566–579.
- Varma, D.R. et al., 1999. Inverse agonist activities of beta-adrenoceptor antagonists in rat myocardium. *British Journal of Pharmacology*, 127(4), s. 895–902.
- Vasudevan, N.T. et al., 2011. Regulation of B-adrenergic receptor function: An emphasis on receptor resensitization. *Cell Cycle*, 10(21), s. 3684–3691.
- Vauquelin, G. et al., 1977. Isolation of adenylate cyclase-free, beta-adrenergic receptor from turkey erythrocyte membranes by affinity chromatography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 74(9), s. 3710–3714.
- Videen, T.O., Daw, N.W. & Rader, R.K., 1984. The effect of norepinephrine on visual cortical neurons in kittens and adult cats. *The Journal of Neuroscience*, 4(6), s. 1607–1617.
- Visser, T.J. et al., 1998. Characterisation of beta2-adrenoceptors, using the agonist [11C]formoterol and positron emission tomography. *European Journal of Pharmacology*, 361(1), s. 35–41.
- Wachter, S.B. & Gilbert, E.M., 2012. Beta-adrenergic receptors, from their discovery and characterization through their manipulation to beneficial clinical application. *Cardiology*, 122(2), s. 104–112.
- Warne, T. et al., 2008. Structure of a  $\beta$ 1-adrenergic G protein-coupled receptor. *Nature*, 454(7203), s.486–491.
- Wei, S. & Li, X., 2014. Differential effects of propranolol on conditioned hyperactivity and locomotor sensitization induced by morphine in rats. *Scientific Reports*, 4, s. 3786.
- Weiler, P.G., Mungas, D. & Bernick, C., 1988. Propranolol for the control of disruptive behavior in senile dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 1(4), s. 226–230.
- West, A.E. et al., 2001. Calcium regulation of neuronal gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(20), s. 11024–11031.
- Whelan, R.S. et al., 2013. Cardiomyocyte life-death decisions in response to chronic  $\beta$ -adrenergic signaling. *Circulation Research*, 112(3), s. 408–410.

- Wilson, F.A., O'Scalaidhe, S.P. & Goldman-Rakic, P.S., 1994. Functional synergism between putative gamma-aminobutyrate-containing neurons and pyramidal neurons in prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(9), s. 4009–4013.
- Yarden, Y. et al., 1986. The avian beta-adrenergic receptor: Primary structure and membrane topology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(18), s. 6795–6799.
- Yeh, H.H. & Woodward, D.J., 1983. Beta-1 adrenergic receptors mediate noradrenergic facilitation of Purkinje cell responses to gamma-aminobutyric acid in cerebellum of rat. *Neuropharmacology*, 22(5), s. 629–639.
- Yu, J.-T. et al., 2008. Polymorphisms at the  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene influence Alzheimer's disease susceptibility. *Brain Research*, 1210, s. 216–222.
- Zhu, Y. et al., 1999. The  $\beta$ 2-adrenoceptor agonist clenbuterol modulates Bcl-2, Bcl-xl and Bax protein expression following transient forebrain ischemia. *Neuroscience*, 90(4), s. 1255–1263.